

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten
der Freien Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr. med. Hans Heinz Naumann

VERGLEICHENDE HISTOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR
BEHANDLUNG DER HYPERPLASIE DES STIMMBANDEPITHEL

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Barbara Mattheß

aus Berlin

1960

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohren-
krankheiten der Freien Universität Berlin im Städtischen
Krankenhaus Westend

Direktor: Professor Dr.med. Hans Heinz Naumann

Vergleichende histologische Untersuchungen zur
Behandlung der Hyperplasie des Stimmbandepithels

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Barbara Mattheß

Berlin

Dekan: Professor Dr. med. Hans Wolfgang S p i e r

Referent: Professor Dr.med. Klaus Walter Hommerich

Korreferent: Professor Dr.med. Wilhelm Maßhoff



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 8.2.68

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A Einleitung und Problemstellung	1
B Stellung der Leukoplakie innerhalb der Skala epithelialer Stimmbandveränderungen	6
I Histologische Einteilung	6
II Klinische Bewertung	10
III Auswahl der eigenen Fälle	10
C Eigene Untersuchungen	11
I Untersuchungsgang	11
II Fallsammlung	12
1. Radiologisch behandelte Fälle	12
a) Klinischer Bericht	12
b) Histologische Untersuchungsergebnisse vor und nach der Radiotherapie	19
2. Mikrochirurgisch und antiphlogistisch behandelte Fälle	26
a) Klinischer Bericht	26
b) Histologische Untersuchungsergebnisse vor und nach der antiphlogistischen Behandlung	31
III Ergebnisse	36
D Diskussion	37
I Die antiphlogistische Behandlung nach Mikrochirurgie	37
II Die Radiotherapie	40
1. Wirkung auf Submucosa und Epithel	40
2. Strahlendosis und Cancerisierung	42
E Schlußfolgerungen	44
F Zusammenfassung	45
G Abbildungen	I
H Literatur	V

A Einleitung und Problemstellung

Die Hyperplasien des Stimmbandepithels, die sogenannten Leukoplakien oder Pachydermien stellen auch heute noch wegen ihrer schlechten Beeinflußbarkeit ein therapeutisches Problem in der Laryngologie dar. Dementsprechend findet man in der Literatur über die Wahl der Behandlungsmethoden sehr unterschiedliche Angaben.

Hierbei muß man allerdings berücksichtigen, daß auch der feingewebliche Wertigkeitsgrad derartiger Stimmbandprozesse sehr different sein kann und an den klinischen Erscheinungsformen nicht ohne weiteres abzulesen ist.

Sie gehen im allgemeinen mit einer Rötung und Verdickung der Stimmbänder einher und besitzen als augenfälliges Symptom eine Dysphonie, die sich in verschiedenen Störungen der Stimmqualität wie "belegte Stimme", "hauchige Stimme" oder "Heiserkeit" äußert, die die Kranken veranlaßt, den Arzt aufzusuchen.

In einem gemischten laryngologischen Krankengut befinden sich deshalb Kranke mit Heiserkeit, die entweder an einer chronischen Laryngitis leiden oder ihre Stimmstörung allein Epithelveränderungen an den Stimmbändern verdanken. Letztere können sogar durch ein eigengesetzliches Wachstum der Epithelzellen gekennzeichnet sein, das als Ausdruck eines echten Geschwulstwachstums angesprochen werden muß. Man ist aber durch die Spiegeluntersuchung allein nicht immer in der Lage, eine exakte Trennung der Kranken nach ihrem tatsächlichen Stimmbandbefund vornehmen zu können.

Wie bei allen biologischen Prozessen gibt es zwischen den eben genannten Extremen der Stimmbandveränderungen mit Heiserkeit, nämlich der chronischen Laryngitis mit reaktiver Epithelhyperplasie und den mit Hyperplasie einhergehenden Veränderungen von Geschwulstcharakter fließende Übergänge. In diesem Zusammenhang wird von vielen Autoren

die Bezeichnung "Praecancerose" gebraucht, die 1896 von DUBREUILH geprägt wurde. Der genannte Autor wollte hiermit jene Veränderungen des Epithels kennzeichnen, auf deren Boden sich nach unterschiedlich langer Zeit ein Carcinom entwickeln kann.

Die meisten Autoren empfehlen zur Therapie derjenigen Prozesse, die sich bei der histologischen Untersuchung einwandfrei als ein Stimmbandcarcinom erweisen, heute überwiegend den Einsatz chirurgischer Methoden, zumal es durch die Verfeinerung der chirurgischen Technik in letzter Zeit auch gelingt, funktionsschonend vorzugehen.

Anders verhält es sich mit den Fällen, welche durch verschiedene Grade epithelialer Wucherungen gekennzeichnet sind. Für diese gibt es keine bereits allgemein anerkannten therapeutischen Regeln, besonders weil über deren nosologische Zuordnung noch sehr geteilte Ansichten herrschen.

Zahlreiche Autoren haben sich mit diesem Fragenkomplex befaßt und Einteilungsprinzipien vorgelegt, aus denen sie ihre Behandlungsvorschläge abgeleitet haben (MIESCHER, WEISS, LEICHER, KLEINSASSER, NORRIS und PEALE).

Besonders unbefriedigend ist hierbei immer noch das Vorgehen bei den Leuplakien, die in den meisten Fällen jeder Behandlung trotzen.

Ätiologisch werden sie auf äußere Noxen, wie Alkohol- und Nikotinabusus, extreme Staubexposition, anhaltenden Stimmmißbrauch oder eine absteigende Sinusitis zurückgeführt (LEPAGE, PUTNEY, CLERF, BIRNMEYER und ALBRECHT). Ferner wird eine "innere Umstimmung" durch hormonelle Veränderungen im Klimakterium (GÖMÖRI und ALBRECHT) oder Vitaminmangel (SCHWAB, LEPAGE, ALBRECHT, GÖMÖRI und BLACK) diskutiert. Dementsprechend gilt als klinische Regel, zunächst für die Beseitigung derartiger Störfaktoren zu sorgen und bei hinreichendem Verdacht auch eine Hormon- oder Vitaminbehandlung einzusetzen (Vitamin A, B und C - VENKEI und SUGAR). In der Annahme, daß in den meisten Fällen durch die genannten exogenen Faktoren eine chronische Laryngitis hervorgerufen wird, sind Behandlungsversuche mit Inhalationen (Nebacetin, Bepanthen, Emser Salz etc.) empfohlen bzw. Maßnahmen angewendet worden, um die primäre Entzündung des Kehlkopfes

durch Antiphlogistika oder Antibiotika allgemein zu bekämpfen und hierdurch auch einen Rückgang der davon abhängigen Epithelwucherungen zu bewirken. Dauererfolge sind mit diesem Vorgehen bislang nicht erzielt worden.

Ferner stehen zwei weitere Methoden zur Verfügung, um die Stimmbandveränderungen zu bekämpfen: die Radiotherapie und die chirurgische Entfernung. Letztere bestand bis vor kurzem in einer ziemlich groben Beseitigung des hyperplastischen Epithels unter Sicht des Kehlkopfspiegels in örtlicher Betäubung. Bei diesem Vorgehen war es auch bei großer Übung nicht immer zu vermeiden, dass ungewollte Substanzverluste an dem erkrankten Stimmband eintraten, so dass hieraus später allein eine Stimmstörung resultierte, auch wenn es gelungen war, das hyperplastische Epithel vollkommen zu entfernen. Eine Zeitlang beschränkte man sich deshalb darauf, die Natur des Prozesses allein durch eine Probeexcision aufzuklären und die Patienten über lange Zeit in Kontrolle zu behalten, wenn die histologische Untersuchung des entnommenen Gewebsmaterials den Verdacht auf einen bösartigen Tumor nicht aufkommen ließ.

Von LINK und Mitarbeiter angestellte systematische Untersuchungen haben dann gezeigt, dass man sich mit der Beurteilung einer Probeexcision allein einem gewissen Risiko unterwirft. Bei der bereits erwähnten Schwierigkeit, den wahren Charakter des Stimmbandprozesses mit dem bloßen Auge erkennen zu können, konnte man Gefahr laufen, an der falschen Stelle zu excidieren und hiermit das beruhigende histologische Ergebnis einer Leukoplakie zu erhalten, obwohl in der unmittelbaren Nachbarschaft bereits ein vollgültiges Tumorstadium bestand. LINK empfahl deshalb bei Leukoplakien, die Chordektomie, also die Entfernung des gesamten Stimmbandes vorzunehmen. An seinem Material konnte er nämlich den Nachweis führen, dass nach oft jahrelanger Beobachtung, bei der man histologisch in vielen Fällen nur eine Leukoplakie nachgewiesen hatte, schließlich doch ein Carcinom vorlag, von dem er annahm, dass es durch die vorausgegangenen Probeexcisionen nicht entfernt worden war. Andererseits läßt sich

nicht ausschließen, dass den von LINK untersuchten Leukoplakien in einem Teil der Fälle auch eine maligne Potenz innewohnte, die erst später zum Krebswachstum führte.

Mit der Entwicklung der Mikrochirurgie des Larynx, die in Intubationsnarkose am liegenden Kranken vorgenommen wird, gelingt es heute unter 10- bis 16-facher Vergrößerung, einen Stimmbandprozeß genau einzustellen und mit dazu entwickelten feinen Instrumenten an den Stimmbändern chirurgisch zu arbeiten, ohne die Nachbarschaftsstrukturen zu schädigen.

Unter diesen verbesserten Bedingungen lag es nahe, auch die Leukoplakien der Stimmbänder mikrochirurgisch zu behandeln, indem das hyperplastische Stimmbandepithel unter dem bewaffneten Auge entfernt wird, anstatt durch Chordektomie das gesamte Stimmband zu opfern.

Es handelt sich also nur um eine Abhäutung des Epithels (Decortication), für die sich in der anglo-amerikanischen Literatur die Bezeichnung "stripping" eingebürgert hat.

Verschiedene Autoren haben diese Methode eingesetzt (KLEINSASSER, LEICHER, SEIFERTH, MILLER und FISCHER, PUTNEY und CLERF), aber in der Mehrzahl eingeräumt, dass auch hierdurch der Epithelhyperplasie nicht immer beizukommen sei, weil das Epithel erneut in hyperplastischer Form in den gesetzten Defekt einwächst (BATEMANN, MACGAVRAN).

Die Behandlung mit ionisierenden Strahlen, die von zahlreichen Autoren angewendet worden ist, erbrachte ebenfalls kein vollbefriedigendes Ergebnis. Diejenigen Autoren, die zumindest mit guten Teilerfolgen aufwarten konnten (WEISS, BLACK, PRECECHTEL), gingen in verschiedener Weise vor. Mit Tumordosen bestrahlten PRIEST, PUTNEY und O'KEEFE sowie bei Veränderungen beider Stimmbänder CRACOVANER und BOND. Eine Röntgen-Kontaktbestrahlung empfahl HÖRST.

Die Erfolgsquote von LEDERMANN, der bei der Radiotherapie volle Tumordosen einsetzte, lag bei der Bestrahlung einfacher Hyperplasien bei etwa 50 % (11 : 21). MILLER und FISCHER hatten bei 7 von 13 Kranken Erfolg, die sie einer Strahlentherapie unterzogen hatten. Ihre Patienten litten an einer Epithelhyperplasie der Stimmbänder, bei der gleichzeitig Zellatypien nachgewiesen werden konnten. GIERMANSKI und HANDZEL beobachteten unter 11 Fällen 3 vollständig geheilte und 7 wesentlich gebesserte Kranke.

Gegen die Radiotherapie haben sich verschiedene deutsche, aber auch ausländische Autoren ausgesprochen. Sie begründeten ihren Einwand vor allem mit dem Hinweis darauf, dass zwar hyperplastisches, aber in seiner Gesamtheit reifes Epithel durch die Strahlenwirkung nicht an seiner Überschußbildung gehindert werden könne (LEICHER, SEIFERTH, KLEINSASSER, ALBRECHT, GABRIEL und JONES, CLERF, WLODYKA sowie ELLIS und NEGUS).

Dieser berechnete Einwand und die Tatsache, dass auch diejenigen Autoren, die die Strahlentherapie empfohlen hatten, Mißerfolge in einem nicht geringen Teil der Fälle hinnehmen mußten, legten den Versuch nahe, durch histologische Untersuchungen die Gründe des Versagens einer Strahlentherapie aufzudecken. Hierzu war es erforderlich, eine auswahlfreie Anzahl von Kranken, die an einer Leukoplakie der Stimmbänder litten, vor und nach einer Strahlentherapie klinisch zu untersuchen und im histologischen Schnittbild die Strahlenwirkung zu analysieren. Derartige Untersuchungen liegen bisher nicht vor. Die genannten Autoren, die die Radiotherapie bei Leukoplakien angewendet hatten, stellten ihre Beurteilung des Erfolges allein auf den klinischen Befund ab. Wenn später histologische Untersuchungen von Probeexcisionen vorgenommen worden waren, teilten sie lediglich mit, ob die Epithelhyperplasie verblieben oder verringert war. Es war aber zu erwarten, dass die angestrebte Analyse des feingeweblichen Gesamtbildes Anhaltspunkte für die Stellung einer

strengen Indikation der Strahlentherapie bei Leukoplakien liefern würde. Die Erarbeitung einer derartigen fest umrissenen therapeutischen Anzeige ist die Aufgabe der vorliegenden Arbeit.

B Stellung der Leukoplakie innerhalb der Skala von epithelialen Stimmbandveränderungen

I Histologische Einteilung

Während der Kehlkopf im allgemeinen als Teil des Respirationstraktes einen Schleimhautüberzug besitzt, der Zylinderepithel mit Flimmerhaubesatz trägt, sind die Stimmbänder ausschließlich mit plattenepitheltragender Schleimhaut überzogen. Sie sind während des ganzen Lebens durch die Stimmgebung und zahlreiche äußere Einflüsse, die bereits erwähnt wurden, einer erheblichen Beanspruchung ausgesetzt. Ob hierdurch oder durch endogene Impulse hervorgerufen, kommen an den Stimmbändern ebenso wie an anderen plattenepitheltragenden Schleimhäuten, z.B. der Mundschleimhaut und dem Vaginalepithel, namentlich auch an der Portio uteri, epitheliale Veränderungen vor, deren Grundmerkmal die zelluläre Vermehrung darstellt. Hinsichtlich dieser Veränderungen konnte bisher über eine einheitliche Nomenklatur auch am Stimmbandepithel noch keine Einigung erzielt werden.

So wird in der anglo-amerikanischen Literatur fast ausschließlich nur von "Keratosen" gesprochen, während die Franzosen die Bezeichnung "Dysplasie" bevorzugen. NORRIS und PEALE unterteilten ihre 116 Fälle von "Larynxkeratosen" in solche ohne Atypien = Hyperkeratosen und solche mit Atypien = Leukoplakien.

MORICARD unterscheidet an dem Plattenepithel der Cervix uteri eine Dysplasie von einer Leukoplasie. Die Zuweisung zu den beiden Gruppen richtet sich nach dem Verhalten des Stratum granulosum, wobei in beiden Fällen die Schichtung der Epithellagen und die Kernstruktur erhalten sein müssen und nur unbedeutende Epithelzapfen-

bildungen in die Tiefe vorkommen dürfen. Ist die Struktur des Stratum granulosum noch erhalten, spricht er von "Leukoplasie", dagegen von "Dysplasie", wenn die regelhafte Formation der Epithelschicht mit Fehlen der Interzellularbrücken gestört ist.

Die genannten Epithelveränderungen können nach MORICARD noch weitere Regelwidrigkeiten aufweisen und so die Leukoplasie mit einer Hyperakanthose kombiniert bzw. die Dysplasie verbunden sein mit Riesenzellbildung, Protoplasma-Vakuolen oder Mehrkernigkeit der Zellen. Alle beschriebenen Veränderungen stellen nach MORICARD Kriterien einer Dys-trophie dar, die histochemisch auch mit einer Reduktion des Glykogens einhergeht.

Die Kriterien der Carcinom-Entstehung hat MORICARD durch die Beschreibung weiterer epithelialer Veränderungen dargelegt. Hierbei spielt das intraepitheliale Epitheliom (Stadium 0) eine besondere Rolle. Es ist gekennzeichnet durch Anomalien in der Stellung und Zahl der Chromosomen sowie der Gruppierung anomaler Mitosen (mehrpole Metaphasen und Polyploidie).

MORICARD, der sich besonders um eine den klinisch-therapeutischen Belangen angepaßte Einteilung bemüht hat, weist mit Recht darauf hin, dass die von ihm als Dysplasien bezeichneten Veränderungen nicht mit denen seines Stadium 0 verwechselt werden dürfen. Vom statistischen Standpunkt müssen die Epithelschädigungen der Leukoplasien und Dysplasien als benigne bezeichnet werden und sind vom Stadium 0 MORICARDs streng zu unterscheiden. Eine derartige Trennung bereitet bei seinem Stadium 1, dem invasiven Epitheliom, das als einwandfreier Krebs zu bezeichnen ist, keine so großen Schwierigkeiten.

Die spezifische Einteilung von MORICARD, die sich, wie erwähnt, auch nach mikrochemischen und chromosomatischen Kriterien richtet, besitzt den Vorteil gegenüber derjeni-

gen von HINSELMANN (1881), die als Grundlage für spätere von Laryngologen gegebene Klassifizierungen diene, dass sie versucht, zwischen benignen und malignen Prozessen streng zu unterscheiden; denn HINSELMANN hatte die schweren epithelialen Atypien, die im Zuge einer Leukoplakie beobachtet werden können, nicht von den Veränderungen des intraepithelialen Epithelioms getrennt.

In dieser Beziehung ist auch die von MIESCHER 1943 vorgenommene Einteilung in Praecancerosen im weiteren Sinne nicht immer mit der klinischen Erfahrung und Statistik zur Deckung zu bringen.

Unter Praecancerosen im weiteren Sinne versteht man mit MIESCHER nämlich Pachydermien und Hyperkeratosen, die allenfalls als mögliche Ausgangsbedingungen für ein Krebswachstum angesprochen werden dürfen. Als Praecancerosen im engeren Sinne bezeichnete MIESCHER proliferative Epithelveränderungen, wobei er unterstellte, dass sich diese auf der Basis der Pachydermien entwickeln. Gegen seine Einteilung ist einzuwenden, dass die Bezeichnung "Praecancerose" auch für epitheliale Wachstumserscheinungen verwendet wird, die statistisch gesehen nicht mit Malignität einhergehen. So wird für die klinische Beurteilung mit dem gleichen Ausdruck eine wenig differenzierte Wertigkeit geschaffen, die den tatsächlichen Verhältnissen nicht entspricht.

Im laryngologischen Schrifttum sind die Epithelveränderungen an den Stimmbändern nach morphologischen Gesichtspunkten auch mit ihren Beziehungen zur Carcinomentstehung von KLEINSASSER, WEISS und LEICHER klassifiziert worden. So sprach KLEINSASSER 1959 in Anlehnung an die bereits erwähnten von HINSELMANN am Portioepithel unterschiedenen Gruppen (H 1 abnormes Epithel, H 1 - 2 unruhiges Epithel, H 3 gesteigert atypisches Epithel) von 3 Rubriken: dem einfach hyperplastischen Epithel, dem unruhigen Epithel sowie dem "Carcinoma in situ". Auch WEISS schlug 1961 eine Einteilung in abnormes, unruhiges und nicht invasiv-atypisches

Epithel vor. Die den in Rede stehenden Veränderungen gemeinsame Verdickung des Epithels führte schließlich KLEINSASSER 1962 zu dem Oberbegriff "Plattenepithelhyperplasien", die er wie folgt einteilte:

1. einfache Plattenepithelhyperplasien
2. Plattenepithelhyperplasien mit vereinzelt
örtlichen Zellatypien und
3. praecanceröses Epithel.

Das histo-pathologische Kennzeichen der Gruppe 1 von KLEINSASSER besteht in einer erhöhten Dicke des Epithels ohne Änderung seines regelmäßigen inneren Aufbaus. Hierbei können außer der Verdickung durch Höckerbildung auch Oberflächenvergrößerungen des Epithels vorkommen oder sich Epithelzapfen in die Submucosa einsenken. Die Basalschicht ist dann erheblich verbreitert, die Lagerung der Zellen etwas ungeordnet. Mitosen sind bei allen Formen des einfach hyperplastischen Epithels selten, laufen typisch und in den tiefen Zellschichten ab. Häufig kommt es zu einer oberflächlichen Verhornung, teilweise in Form der Parakeratose.

Der zweiten Gruppe zugeordnet werden alle jene Veränderungen, die sich von dem einfachen hyperplastischen Epithel dadurch unterscheiden, dass eingestreute, auffallend große und chromatinreiche Zellen oder mehrere verhornende Zellen oder Hornkügelchen inmitten eines großen Zellzapfens beobachtet werden.

Gruppe 3 umfaßt Veränderungen der Epithelzellen und des Zellverbandes, die auch bei dem Carcinom vorkommen können. Sie sind charakterisiert durch Hyperchromasie, Polymorphie sowie Degeneration, es finden sich zahlreiche mehr oder minder normale Mitosen, gestörte Ausreifung der basalen Epithelzellen, wenig sichtbare interzelluläre Brücken sowie zelluläre Dyskeratosen. Infiltrierendes Wachstum darf aber nicht vorliegen, d.h. die Basalmembran muß unversehrt sein. Ist eine Schichtung nicht mehr erkennbar, weil die gesamte Epithellage aus undifferenzierten Zellen besteht,

ein Tiefenwachstum aber fehlt, spricht KLEINSASSER von Carcinoma in situ.

II Klinische Bewertung

Klinisch haben alle 3 Gruppen trotz des unterschiedlichen histologischen Bildes, wie erwähnt, ein Hauptsymptom: die Dysphonie. Im Spiegelbefund finden sich dabei verdickte, in ihrem gesamten Volumen vermehrte Stimmbänder, die häufig gerötet sind, aber auch eine mehr oder weniger höckrige weißliche Oberfläche besitzen.

Die Möglichkeit einer malignen Entartung von Epithelhyperplasien, die den ersten beiden Gruppen von KLEINSASSER zuzuordnen sind und die im wesentlichen der Leukoplasie und Dysplasie MORICARDS entsprechen, ist nach übereinstimmender Meinung der Mehrzahl der Autoren relativ klein. So zeigen nach einer Statistik von LEPAGE Hyperplasien ohne Atypien 0,9 %, solche mit Atypien 8,5 % maligne Entartungen, während DEROUT, de BRUX und LEROUX-ROBERT von überhaupt nur 5 % Entartung derartiger Stimmbandveränderungen sprechen.

In einer vergleichenden Statistik geben KLEINSASSER in Köln und LEICHER in Mainz bei chronischer Laryngitis 8,8 % bzw. 10,8 %, bei Leukoplakien, Keratosen und flächenförmigen Pachydermien 3,4 % bzw. 4,2 % als sicher praecanceröse Epithelentartungen an. Unter diesen Umständen ist die weiter oben an der Einteilung MIESCHERS bereits geübte Kritik voll berechtigt. Auch der Gruppeneinteilung KLEINSASSERS kann nicht ohne weiteres gefolgt werden. Sie beinhaltet die Einordnung von Fällen mit "praecancerösem" Epithel und dem Carcinoma in situ in eine Gruppe, eine Vereinfachung, die nicht berechtigt ist.

III Eigene Fälle

Wir haben uns bei der Auswahl unserer Fälle mit Leukoplakie wegen der genannten Vorbehalte hinsichtlich der

histologischen Einordnung ihrer Epithelveränderungen nicht an eine der referierten Einteilungen gehalten, sondern uns darauf beschränkt, nur zwischen Epithelhyperplasien mit und ohne Zellatypien zu unterscheiden.

Hiermit waren jene Fälle erfaßt, die nach klinischen und histologischen Gesichtspunkten noch als gutartig gelten durften. Diese Abgrenzung, die auch der Klassifizierung von MORICARD zueignet, erschien uns besonders wichtig; denn die anderen in diesem Zusammenhang vorliegenden Einteilungsprinzipien, namentlich diejenigen von MIESCHER, lösen leicht die Vorstellung aus, dass es sich bei der Carcinom-Entstehung aus einer Leuplakie um eine obligatorische Entwicklung handelt, der die Leukoplakie als feingewebliche Ausgangsbedingung zugrunde liegt. Nach unserer Vorstellung besteht aber allenfalls eine fakultative Entwicklungsmöglichkeit, die nach dem Urteil der meisten bereits erwähnten Autoren keine statistisch gesicherte Realität besitzt. Die als bösartig an den histologischen Kriterien erkennbaren Veränderungen des Epithels blieben somit ausgeschieden, so dass nur Fälle der geplanten Therapie zugeführt wurden, bei denen man bei aller Vorsicht der Beurteilung mit einer malignen Entartung nicht zu rechnen brauchte. Es wurden also keine Fälle in die Untersuchungsreihe aufgenommen, die als "Carcinoma in situ" bzw. als "intraepitheliales Carcinom" bezeichnet werden mußten. Diese bedürfen nach der Ansicht der meisten Kliniker einer chirurgischen Therapie, wie sie auch in derartigen Fällen an der Hals-Nasen-Ohrenklinik der Freien Universität angewendet wird.

C Eigene Untersuchungen

I Untersuchungsgang

Der Untersuchungsgang bei den von uns poliklinisch erfaßten und zur Nachuntersuchung einbestellten Patienten mit einer Leuplakie des Stimmbandepithels war folgender:

12 Patienten wurden in dem Strahleninstitut der Freien Universität einer Strahlentherapie unter konventionellen Bedingungen unterzogen. Hierbei lag nach den Empfehlungen von OESER die Herddosis bei 5000 R. Mit 180 kV, 0,5 mm Cu und 30 cm FHA wurden von 2 seitlichen Feldern je 3000 R OD (Rundtubus 13 cm ϕ) und von einem ventralen Feld (2 x 3 cm rechteckig) 2100 R OD in einem Zeitraum von 5 Wochen (fraktioniert täglich 2 Felder mit je 150 R OD) eingestrahlt. Das zur Untersuchung benötigte Gewebsmaterial wurde jeweils in Stützautoskopie in Intubationsnarkose unter dem Mikroskop gewonnen und vor Aufnahme der Behandlung sowie nach unterschiedlich langen Kontrollfristen (durchschnittlich 2 - 18 Monate danach) in histologischen Schnittserien untersucht.

In gleicher Weise verfahren wir bei einer Gruppe von 10 weiteren Patienten, bei denen nach Entnahme der Probe * excision eine mikrochirurgische Entfernung des Stimmbandepithels ("stripping") vorgenommen, dann aber eine antiphlogistisch-antibiotische Behandlung statt einer Radiotherapie eingeleitet wurde.

In folgendem werden die bestrahlten Fälle mit R in fortlaufender Numerierung und die medikamentös behandelten Fälle in gleicher Weise mit B bezeichnet, wobei der Zusatz K bei den histologischen Befunden die feingewebliche Kontrolluntersuchung nach Abschluß der jeweiligen Behandlung kennzeichnet.

II Fallsammlung

1. Radiologisch behandelte Fälle

a klinischer Bericht

R₁ H.B., 59 Jahre (J), männlich (m), Beruf: Fleischer.
Heiserkeit seit 1964
Erstuntersuchung HNO-Poliklinik Januar 1965:
Spiegelbefund: beide Stimmbänder verdickt und gerötet, in ihrer groben Motilität nicht eingeschränkt.
Röntgenuntersuchung der Nasennebenhöhlen ohne

pathologischen Befund. Stützautoskopie am 4.3.1965: Identität mit dem Spiegelbefund vor 2 Monaten.

Probeexcisionen (PE) aus beiden Stimmbändern sowie aus der Interarytaenoidgegend.

Histologischer Befund: chronische Entzündung mit Leukoplakie und Atypien.

Therapie: 4 Wochen antiphlogistische Behandlung, April bis Juli 1965 Radiotherapie.

Kontrolluntersuchung September 1965: Phonation deutlich gebessert, Stimmbänder glatt, am Rand leicht gerötet.

Letzte Kontrolluntersuchung Februar 1966: Phonation ausreichend gut. Laryngoskopie: verdicktes Epithel beider Stimmbänder. Histologie: Leukoplakie ohne Atypien.

R₂ W.B., 59 Jahre, m., Beruf: Zimmermann.

Erstuntersuchung HNO-Poliklinik Januar 1965:

Klagen über langjährige Heiserkeit, hauptsächlich in den Wintermonaten. Stützautoskopie: aufgelockerte, stark gerötete, in der vorderen Kommissur beiderseits verdickte Stimmbänder bei ungestörter Motilität. PE aus dem linken Stimmband und der vorderen Kommissur. Histologie: Leukoplakie

Januar bis März 1965 Radiotherapie. Nach Abklingen der örtlichen Strahlenreaktion Phonation deutlich gebessert. Indirekte Laryngoskopie November 1965: aufgelockerte, nicht verdickte Stimmbänder mit einwandfreier Motilität.

Letzte Kontrolluntersuchung Februar 1966 mit Lupenlaryngoskop: Stimme völlig frei, Stimmbänder blaßrosa, zart. PE aus dem linken Stimmband. Histologie: Schleimhautgewebe mit nur geringer Leukoplakie.

Kontrolluntersuchung Juni 1966: sehr gute Phonation. Spiegelbefund: feuchte, blaßweiße Stimmbänder.

R₃ O.D., 68 J., m. Beruf: Postbeamter, jetzt Pensionär.
Erste Untersuchung HNO-Poliklinik April 1964:
Heiserkeit seit 4 Monaten. Spiegelbefund: höckeriger,
grauweißlicher Tumor, der die vorderen 2/3 des lin-
ken Stimmbandes überdeckt. Rechtes Stimmband unauf-
fällig, Motilität uneingeschränkt. Aus cardialer In-
dikation Stützautoskopie nach stationärer Aufnahme.
PE aus beiden Stimmbändern, der vorderen Kommissur
sowie dem linken Sinus MORGAGNI. Histologie: Leuko-
plakie.

Juni bis August 1964 Radiotherapie.

Kontrolluntersuchung Juni 1965: Phonation nicht ge-
stört, Larynxmotilität einwandfrei, beide Stimmbän-
der im mittleren bis hinteren Drittel weiß, aber
nicht verdickt.

Februar 1966 Stützautoskopie: rechtes Stimmband
leicht oedematös, etwas gerötet, linkes Stimmband
blaß und zart.

PE beider Stimmbänder. Histologie: Plattenepithel-
tragende Schleimhaut aus den Stimmbändern.

Kontrolluntersuchung September 1966: gute Phonation.
Geringe Rötung der Stimmbänder ohne Verdickung oder
Oedem.

R₄ W.G., 57 J., m. Beruf: Arbeiter
Erste Untersuchung HNO-Poliklinik Oktober 1964:
Heiserkeit seit einem halben Jahr. Spiegelbefund:
beide Stimmbänder oedematös aufgetrieben und gerötet,
rechts mehr als links. Wegen eines Morbus BECHTEREW
stationäre Aufnahme zur Stützautoskopie. PE aus bei-
den Stimmbändern.

Histologie: Leukoplakie.

Radiotherapie Oktober bis Dezember 1964.

Bei den folgenden regelmäßigen Kontrolluntersuchungen
bleibt die Stimme immer etwas belegt, die Stimmbänder
sind leicht gerötet und verdickt. Direkte Laryngosko-
pie Februar 1966. PE aus dem rechten etwas oedema-
tösen Stimmband, welches im mittleren bis hinteren

Drittel verdickt und gerötet ist. Histologie: Leukoplakie mit kräftigem subepithelialen Oedem. Letzte Untersuchung Januar 1967: Stimme relativ frei, beide Stimmbänder glatt, nicht verdickt, aber leicht gerötet.

R₅

K.H., 46 J., m. Beruf: Heizer.

Erste Untersuchung HNO-Poliklinik Juni 1965: Heiserkeit seit 4 Wochen. Spiegelbefund: gerötetes und aufgelockertes rechtes Stimmband mit höckeriger Oberfläche.

Histologie: Leukoplakie.

Radiotherapie Juli bis August 1965.

Kontrolluntersuchung November 1965: deutliche Besserung der Stimme, Stimmbänder wieder leicht verdickt und gerötet. Februar 1966: Stützautoskopie: PE aus dem rechten Stimmband, das im hinteren Anteil oedematös ist, die übrigen Stimmbandbereiche sind glänzend und weiß.

Histologie: Leukoplakie.

Letzte Untersuchung September 1966: Phonation anhaltend gebessert, Stimme nur mäßig belegt, Stimmbänder leicht gerötet, aber nicht verdickt.

R₆

O.M., 72 J., m. Beruf: Kraftfahrer, jetzt Rentner.

Erste Untersuchung HNO-Poliklinik August 1964: seit 3 Wochen Heiserkeit. Spiegelbefund: beide Stimmbänder verdickt, rechts oedematös, links in den vorderen zwei Dritteln mit weißlichen höckerigen Auflagerungen. Mobilität voll erhalten. PE aus beiden Stimm- und Taschenbändern. Histologie: Leukoplakie mit einigen atypischen Epithelformationen. Kein sicherer Tumornachweis.

August bis Oktober 1964 Radiotherapie.

Bei den folgenden Kontrolluntersuchungen ständige Besserung der Phonation. Stimmbänder weißlich glänzend, nicht verdickt. Februar 1966 Stützautoskopie: beide Stimmbänder blaß, leicht aufgelockert.

Histologie: geringe Leukoplakie. Kein atypisches Epithel mehr.

Letzte Untersuchung Februar 1967: Stimme frei bei glatten, unverdächtigen Stimmbändern.

R₇

C.P., 40 J., m. Beruf: Müllträger.

Erste Untersuchung HNO-Poliklinik April 1961: Heiserkeit seit längerer Zeit. Spiegelbefund: beide Stimmbänder gerötet, unregelmäßig verdickt. Indirekte Laryngoskopie mit PE aus beiden Stimmbändern. Histologie: Pachydermie. Antiphlogistische Behandlung. Anschließende Kontrolluntersuchung: Stimme bleibt heiser. PE 1962 und 1964.

Histologie: Leukoplakie und chronische unspezifische Entzündung.

Januar bis März 1965 Radiotherapie.

Kontrolluntersuchung August 1965: wesentliche Besserung der Phonation. Stimmbänder zwar noch etwas aufgelockert und gerötet, aber von glatter Oberfläche. Stützautoskopie Februar 1966: Stimmbänder weißlich, verdickt, aber glatt. PE aus beiden Stimmbändern. Histologie: chronische Entzündung und Leukoplakie. Letzte Untersuchung Oktober 1966: Phonation schlecht. Beide Stimmbänder leicht gerötet und verdickt, glatt. Motilität voll erhalten.

R₈

K.P., 55 J., m. Beruf: Postfacharbeiter.

Erste Untersuchung HNO-Poliklinik Mai 1964: Heiserkeit seit 2 Monaten. Indirekte Laryngoskopie: normale Stimmbandbeweglichkeit, weißliche tumoröse Auflagerung im vorderen Drittel des linken Stimmbandes, welche über die vordere Kommissur auf das rechte Stimmband übergreift. PE aus beiden Stimmbändern sowie der vorderen Kommissur. Histologie: Leukoplakie, keine Epithelatypien. Nach antiphlogistischer Behandlung keine Besserung. Anfang Juni bis Ende Juli 1964 Radiotherapie. Kontrolluntersuchung November 1964: leicht gerötete, walzenförmig verdickte Stimm-

bänder mit glatter Oberfläche, kein Anhalt für Tumor.
März 1965 deutliche Besserung der Stimme. Stimmbänder schlank, etwas uneben. Stützauskopie März 1966: weißliche Auflagerung im vorderen Drittel des rechten Stimmbandes. Stimmbänder insgesamt verdickt, narbig. PE aus beiden Stimmbändern.
Histologie: Leukoplakie. Kontrolle November 1966: Stimme immer noch gut. Stimmbänder unauffällig, glatt.

- R₉ W.S., 41 J., m. Beruf: Maschinenbau-Ingenieur.
Erste Untersuchung HNO-Poliklinik Januar 1965: Heiserkeit seit 3 Monaten. Spiegelbefund: beide Stimmbänder entzündlich gerötet, aufgelockert, mit weißlichen Auflagerungen. PE aus dem linken Stimmband und dem Arybereich. Histologie: Leukoplakie. Nasennebenhöhlen: röntgenologisch ohne krankhaften Befund.
Februar bis April 1965 Radiotherapie.
Kontrolle August 1965: Stimme fast klar. Stimmbänder gering gerötet, nicht verdickt. Stützauskopie März 1966: beide Stimmbänder rau und schuppig. PE.
Histologie: Leukoplakie.
Kontrolluntersuchung Juli 1966: Stimme noch gut, Stimmbänder normal beweglich, leicht gerötet und samtartig verdickt. Letzte Kontrolle Februar 1967: Stimme kräftig, Stimmbänder nicht verdickt, nur gering aufgelockert und gerötet.
- R₁₀ A.S., 53 J., m. Beruf: Spuler.
Erstuntersuchung HNO-Poliklinik März 1960: seit 3 Monaten Heiserkeit mit zeitweiliger Luftknappheit.
Spiegelbefund: gerötete und verdickte Stimmbänder beiderseits, zum Teil mit weißlichen Auflagerungen.
Stützauskopie: PE aus beiden Stimmbändern.
Histologie: Pachydermie.
April 1960 Laryngofissur mit beiderseitiger Chordektomie (damaliger Klinikdirektor: Professor Dr. R. LINK).
Kontrolluntersuchungen 1962 und 1963: Heiserkeit,

beide Stimmbänder walzenförmig verdickt und gerötet, Taschenbänder ebenfalls gerötet. Indirekte PE Oktober 1963. Histologie: Leukoplakie ohne Anhalt für Malignität. Mai 1964 hochgradige Heiserkeit durch Laryngitis. Stützautoskopie: PE aus dem Stimmbandrest im linken Arybereich. Histologie: Leukoplakie.

Juni bis Juli 1964 Radiotherapie. Bei Kontrolluntersuchungen in den folgenden Monaten Stimme mehr oder weniger stark dysphonisch. Im Januar 1965 wieder stationäre Aufnahme zur Stichelung eines therapieresistenten Aryoedems. Phonation weiterhin schlecht. Stützautoskopien November 1964 und Oktober 1965.

Histologie: Leukoplakie.

Letzte Untersuchung November 1966: Stimmbandbereiche verdickt, belegt, mäßige Dysphonie. Antiphlogistische Behandlung.

R₁₁ E.M., 68 J., w. Beruf: Hausfrau

Erstuntersuchung HNO-Poliklinik Januar 1964: starke Heiserkeit seit 6 Monaten. Indirekte Laryngoskopie: beide Stimmbänder höckerig-weißlich verdickt, Motilität erhalten. Stützautoskopie: PE beide Stimmbänder. Histologie: Hyperkeratose. Antiphlogistische Behandlung ohne Erfolg.

September bis Oktober 1964 Radiotherapie.

Kontrolluntersuchung Januar 1965: weißliche höckerige Oberfläche beider Stimmbänder. Histologie: Leukoplakie. In der Folgezeit Besserung der Stimme; die Stimmbänder sind im Oktober 1965 noch leicht verdickt und gering gerötet, aber glatt. Januar 1966 wieder feinhöckerige Beschaffenheit insbesondere des linken Stimmbandes. Abtragung durch direkte Laryngoskopie. Histologie: Leukoplakie. Letzte Untersuchung Dezember 1966: Stimme nur mäßig belegt. Stimmbänder im wesentlichen glatt, leichte Verdickung im vorderen Drittel des rechten Stimmbandes.

Kein Anhalt für Malignom.

R₁₂ O.T., 75 J., m. Beruf: Rentner.
Erste Untersuchung HNO-Poliklinik Mai 1964: Heiserkeit seit einem Jahr. Spiegelbefund: linkes Stimmband walzenförmig verdickt, mit unregelmäßig granulierter Oberfläche, bis zur vorderen Kommissur reichend. Motilität voll erhalten. PE durch direkte Laryngoskopie. Histologie: Leukoplakie ohne Atypien. Juni bis Juli 1964 Radiotherapie. September 1964 linkes Stimmband noch etwas aufgelockert und geringgradig gerötet, Oberfläche glatt. Kontrolle Februar 1965: Phonation gut, beide Stimmbänder blaß, leicht aufgelockert. Gleicher Befund November 1965. Stützauskopie März 1966: Phonation gut. PE aus beiden Stimmbändern, die weiß und von glatter Oberfläche sind. Histologie: geringe Leukoplakie beiderseits. Letzte Untersuchung November 1966: Stimme wechselnd. Stimmbänder aufgelockert, ohne Beläge, Motilität nicht eingeschränkt.

b Histologische Untersuchungsergebnisse vor und nach der Radiotherapie

R₁ 5.3.1965

Epithelhyperplasie mit Zellatypien

Ziemlich hohes, gleichmäßig geschichtetes Epithel mit basaler Hyperaktivität und eingestreuten Zellen mit chromatinreichen Kernen. Oberflächliche Verhornung in Form der Orthokeratose, vermehrte Mitosen. Im Stroma heftige chronisch entzündliche Infiltration, bestehend aus zahlreichen größeren und kleineren Rundzellen, Makrophagen, Plasmazellen und mäßig viel Leukozyten. Keine Anhaltspunkte für Tumor oder spezifischen Prozeß.

R₁K 15. 2. 1966

Epithelhyperplasie

Die Schleimhaut zeigt an der Oberfläche mittelhohes, zum Teil nur niedriges, gleichmäßig geschichtetes und hoch ausdifferenziertes Epithel mit parakeratotisch verhornter oberster Zellschicht. Scharfe basale Begrenzung. Im Stroma Gewebsruhe mit nur noch geringer Entzündung, gekennzeichnet durch Rundzellen, Plasmazellen und vereinzelt auftretende Leukozyten sowie geringes Oedem.

R₂ 22. 1. 1965

Epithelhyperplasie mit Zellatypien

Deutlich verdicktes Plattenepithel von normaler Schichtung und hoher Ausdifferenzierung der Zellen mit teilweiser Zapfenbildung. Die Basis ist glatt begrenzt, an der Oberfläche geringe Verhornungstendenz. Vermehrte Mitosen und chromatinreiche Zellkerne. Subepithelial kräftige Entzündung mit vermehrt auftretenden Rundzellen, Plasmazellen sowie zahlreichen Leukozyten.

R₂K 8. 2. 1966

Epithelhyperplasie

Das Schleimhautepithel ist nur gering verdickt, zeigt eine regelrechte Schichtung und hohe Ausdifferenzierung der Zellen mit dünner Hornschicht an der Oberfläche. Die basale Fläche ist glatt. Subepithelial als Bestrahlungsfolge deutliche Fibrosierung mit dichtem zellarmen Bindegewebe. Nur Fibrozyten.

R₃ 5. 5. 1964

Epithelhyperplasie mit Zellatypien

Papilläre Hyperplasie mit breitem Epithelband, welches zahlreiche Zapfen bildet, insgesamt aber gleichmäßig geschichtet und hoch ausdifferenziert ist. Vereinzelt Riesenzellen mit Hyperchromasie, vermehrte Mitosen. Starke subepitheliale Entzündung mit zahlreichen Plasmazellen, Rundzellen und Leukozyten. Kein Anhalt für Tumor.

R₃K 8. 2. 1966

Epithelhyperplasie

Von gering verbreitetem Plattenepithel bedeckte Schleimhaut, welches gleichmäßig geschichtet und hoch ausdifferenziert ist. Basale Fläche glatt. Das subepitheliale Bindegewebe ist verdichtet, mit wenig Zellen, deutliche Fibrose.

R₄ 15. 10. 1964

Epithelhyperplasie

Nur mäßig verdicktes Plattenepithel von regelrechter Schichtung mit glatter Basis. Subepithelial findet sich eine geringe chronische Entzündung mit starkem Oedem.

R₄K 22. 2. 1966

Epithelhyperplasie

Schleimhaut ohne zellige entzündliche Infiltration und ohne Tumor. Die Schleimhautoberfläche ist von einem gleichmäßig geschichteten hoch ausdifferenzierten nicht verhornten Plattenepithel bedeckt, die Basalmembran ist stellenweise etwas verbreitert, aber glatt begrenzt. Subepithelial ist das Bindegewebe infolge einer starken serösen Durchtränkung aufgelockert.

- R₅ 2. 7. 1965
Epithelhyperplasie
Von stark verdicktem, jedoch regelrecht geschichtetem Plattenepithel bedeckte Schleimhaut mit starker Verhornungstendenz an der Oberfläche. Glatte Basalmembran. Das subepitheliale Bindegewebe zeigt heftige kleinzellige Entzündung mit Rund- und Plasmazellen sowie zahlreichen Leukozyten. Keine Anhaltspunkte für Tumor oder spezifischen Prozeß.
- R₅K 15. 2. 1966
Epithelhyperplasie (geringfügig)
Epithel mittelhoch, gleichmäßig geschichtet und hoch ausdifferenziert. Die obersten Zellagen bilden parakeratotisch Horn. Scharfe basale Begrenzung durch etwas verdickte Basalmembran. Subepithelial Fibrose mit nur wenigen Zellen.
- R₆ 22. 8. 1964
Epithelhyperplasie mit Zellatypien
Schleimhautgewebe, dessen Oberfläche von einem teils regelhaft aufgebauten Plattenepithelverband bedeckt ist sowie von Formationen stark verdickten Epithels mit Verbreiterung und deutlicher Aktivierung der basalen Schicht. Diese atypischen Zellbänder besitzen basal sehr plumpe, dicht stehende Zapfen, die gegen das subepitheliale Bindegewebe überall scharf begrenzt sind. Im Bindegewebe selbst chronische Entzündung mit Plasma- und Rundzellen sowie geringes Oedem.
- R₆K 22. 2. 1966
Epithelhyperplasie
Gleichmäßig breites, regelrecht geschichtetes und hoch ausdifferenziertes Plattenepithel mit dünner Hornschicht an der Oberfläche. Basale Fläche des Epithel-

bandes glatt und schmal, keine atypischen Epithel-
formationen. Dichtes zellarmes subepitheliales
Bindegewebe.

R₇ 23. 10. 1964

Epithelhyperplasie

Mäßig verdicktes Epithel von regelrechter Schich-
tung mit leichter Verhornung an der Oberfläche.
Basale Grenze scharf. Subepithelial Oedem und chro-
nische Entzündung.

R₇K 3. 3. 1966

Epithelhyperplasie

Epithelband teilweise verdickt, im übrigen aber hoch
ausdifferenziert und gleichmäßig geschichtet. Keine
Zeichen eines infiltrierenden Wachstums. Im subepi-
thelialen Bindegewebe noch deutliche zelluläre Ent-
zündung (Rundzellen, Plasmazellen, Leukozyten).

R₈ 6. 11. 1964

Epithelhyperplasie

Gleichmäßig geschichtetes, mäßig verbreitertes,
orthokeratotisch verhornendes Plattenepithel. Die
Basalmembran des Epithels ist deutlich und scharf
gezeichnet. Subepithelial ein schmaler Saum lockeren
Bindegewebes mit geringer chronischer Entzündung,
vereinzelte Rundzellen.

R₈K 31. 3. 1966

Epithelhyperplasie

Epithel noch deutlich verdickt, aber gleichmäßig ge-
schichtet und hoch ausdifferenziert. In den oberen
Zellagen orthokeratotische Verhornung. Basalmembran

ist glatt erhalten. Subepithelial nur sehr wenig Stroma mit noch geringer unspezifischer Entzündung.

R₉ 25. 1. 1965

Epithelhyperplasie mit Zellatypien

Das schleimhäutige Plattenepithel ist teilweise stark verbreitert, zeigt jedoch eine regelhafte Schichtung und Ausdifferenzierung, an der Oberfläche eine deutliche Verhornungstendenz, teilweise unruhige Kernstellung, basale Unruhe. Subepithelial ziemlich starke chronische entzündliche Infiltration im Bindegewebe mit zahlreichen Leukozyten, Plasma- sowie Rundzellen.

R_{9K} 8. 3. 1966

Epithelhyperplasie

Epithel etwas verdickt, es zeigt eine regelrechte Schichtung und hohe Ausdifferenzierung sowie eine wechselnd breite nach ortho- und parakeratotischem Modus entstandene Hornschicht. Basalmembran glatt. Subepitheliales Bindegewebe verdichtet, mit Fibrozyten.

R₁₀ 19. 11. 1964

Epithelhyperplasie

Die Schleimhautoberfläche wird von einem stellenweise ziemlich breiten gleichmäßig geschichteten und ortho-keratotisch verhornenden Plattenepithel überzogen. Basalmembran überall scharf gezeichnet. Subepitheliales Bindegewebe zellarm, geringe Entzündungszeichen, Oedem.

R_{10K} 13 . 10. 1966

Epithelhyperplasie

Epithelband etwas verbreitert, regelrechte Schichtung und Differenzierung, an der Oberfläche dünne

Hornschicht. Subepithelial noch leichtes Oedem sowie Verdichtung im Sinne einer Fibrose.

R₁₁

24. 8. 1964

Epithelhyperplasie

Verdicktes Plattenepithel, welches oberflächlich eine sehr starke ortho- und parakeratotische Verhornung zeigt und ein ziemlich plumpes basales Relief besitzt. Das subepitheliale Bindegewebe ist verdichtet und von chronischen entzündlichen Infiltraten, mit Rundzellen, Plasmazellen und Leukozyten durchsetzt.

R₁₁^K

19. 1. 1966

Epithelhyperplasie

Das Plattenepithel besitzt eine regelrechte Schichtung und hohe Ausdifferenzierung der Zellen, die Basalmembran ist glatt. Die Hyperkeratose an der Oberfläche im Sinne einer dicken überwiegend nach orthokeratotischem Modus entstandenen Hornschicht ist geblieben. Subepithelial wenig Bindegewebe mit leichtem Oedem.

R₁₂

13. 5. 1964

Epithelhyperplasie

Mäßig verdicktes Plattenepithel von regelrechter Schichtung, Basalmembran glatt begrenzt, an der Oberfläche leichte vorwiegend parakeratotische Hornschicht. Im subepithelialen Bindegewebe findet sich eine zelluläre Entzündung mit Plasma- und Rundzellen sowie reichlich Leukozyten. Kein Anhalt für Bösartigkeit.

R₁₂^K

22. 3. 1966

Epithelhyperplasie

Schleimhautgewebe, das von einem dünnen, regelrecht geschichteten und hoch ausdifferenzierten Platten-

epithel bedeckt ist. An der Oberfläche findet sich eine schmale parakeratotische Hornschicht. Subepitheliales Bindegewebe verdichtet im Sinne der Fibrose.

2. Mikrochirurgisch und antiphlogistisch behandelte Fälle

a Klinischer Bericht

B₁ F.B., 65 J., w. Beruf: Hausfrau.

Erste Untersuchung HNO-Poliklinik Februar 1965: Heiserkeit und Luftmangel seit mehreren Wochen. Spiegelbefund: beide Stimmbänder verdickt und aufgelockert, mit unregelmäßigen höckerigen Auflagerungen. Motilität erhalten. Stützautoskopie: PE von beiden Stimmbändern. Histologie: Leukoplakie.

Konservative antiphlogistische Behandlung mit Antibiotika, Tanderil und Inhalationen. Weitere Verlaufskontrollen: Phonation bleibt schlecht. Stützautoskopie März 1966: Stimme schlecht, beide Stimmbänder stark aufgelockert, gerötet, mit bröckeligen weißlichen Auflagerungen. Stripping-Histologie: Leukoplakie.

B₂ H.H., 56 J., m. Beruf: Buchhalter

Erstuntersuchung HNO-Poliklinik Februar 1965: Heiserkeit seit 3 Wochen. Spiegelbefund: Beide Taschenbänder stark verdickt, mit stecknadelkopfgroßen Fibrinstippchen belegt. Stimmbänder beiderseits entzündlich gerötet. Stützautoskopie: PE aus dem linken Taschen- und dem rechten Stimmband. Histologie: Leukoplakie.

März 1965 Stripping beider Stimmbänder, anschließend antiphlogistische Behandlung. Kontrolluntersuchungen: Phonation bleibt überwiegend schlecht. April 1966 Stützautoskopie: Taschenbänder und Stimmbänder beiderseits verdickt, gerötet.

Histologie: Leukoplakie ohne Atypien. Letzte Kontrolle November 1966: Phonation schlecht. Stimmbandbefund unverändert.

B₃

H.D., 61 J., m. Beruf: Anbinder.

Erste Untersuchung HNO-Poliklinik Januar 1965:

Seit längerer Zeit Heiserkeit mit zeitweiliger Atemnot. Spiegelbefund: beiderseits stark aufgelockerte

Stimmbänder mit feinhöckeriger Oberfläche. Motilität nicht eingeschränkt. Stützautoskopie: PE aus beiden Stimmbändern. Histologie: Leukoplakie. März 1965

Stripping der Stimmbänder sowie antiphlogistische Behandlung. Laufende Kontrolluntersuchungen: Stimme

bleibt schlecht. April 1966 Stützautoskopie: Phonation schlecht. Linkes Stimmband insgesamt gerötet, aufgelockert. PE. Histologie: Leukoplakie und geringes subepitheliales Oedem.

Letzte Kontrolle Oktober 1966: Phonation schlecht.

Beide Stimmbänder aufgelockert, gerötet.

B₄

O.S., 78 J., m. Beruf: Rentner.

Erste Untersuchung HNO-Poliklinik Februar 1965:

Heiserkeit seit 3 Wochen. Spiegelbefund: rechtes Stimmband unter Einschluß der vorderen Kommissur

hochgradig aufgetrieben, linkes Stimmband aufgelockert, Motilität erhalten. Stützautoskopie: PE aus dem rechten Taschen- und Stimmband. Histologie:

Leukoplakie. Anschließend antiphlogistische Behandlung. Juli 1965 Stützautoskopie: derbe weißliche Beläge auf dem rechten Stimmband. Linkes Stimmband

aufgelockert. Stripping beider Stimmbänder. Histologie: Papilläre Leukoplakie mit starker Hyperkeratose.

Kontrolluntersuchungen: unverändert starke Heiserkeit. Oktober 1965 stationäre Aufnahme zur Stützautoskopie.

Abtragung eines kirschkerngroßen Tumors vom hinteren rechten Stimmbandmittel sowie feinhöckeriger Auflagerungen vom linken Stimmband.

Histologie: Leukoplakie. Anschließend erneute antiphlogistische Behandlung. Kontrolluntersuchung April 1966: Phonation schlecht. Rechtes Stimmband aufgelockert, gerötet, aber glatt. Linkes Stimmband mit derben weißlichen Auflagerungen. Abtragung derselben. Histologie: Leukoplakie. Letzte Kontrolluntersuchung und Stützautoskopie November 1966: Phonation schlecht. Linkes Stimmband höckerig verändert, das rechte glatt und narbig weiß. Histologie: Leukoplakie.

B₅ K.S., 66 J., m. Beruf: Angestellter.
Erste Untersuchung HNO-Poliklinik Mai 1965:
Recidivierende Heiserkeit seit mehreren Jahren. Spiegelbefund: oedematöse Auftreibung im vorderen Drittel des rechten Stimmbandes sowie polypartiges Gebilde im hinteren Drittel des linken Stimmbandes. Stützautoskopie: Stripping beider Stimmbänder. Histologie: Leukoplakie mit subepithelialer Hyalinose. Juni 1965 intensive antiphlogistische Behandlung. Leichte Besserung der Heiserkeit. Kontrolluntersuchung Dezember 1965:
Phonation wieder schlecht. Stimmbänder gerötet, verdickt. Stützautoskopie Mai 1966: Phonation schlecht. Derbe weißliche Auftreibung im mittleren Drittel des rechten Stimmbandes. Histologie: Leukoplakie mit teilweise atypischem Epithel. Letzte Untersuchung Oktober 1966: Phonation relativ gut. Rechtes Stimmband gering gerötet und verdickt, mit glatter Oberfläche, linkes Stimmband blaß und glatt.

B₆ G.K., 48 J., m. Beruf: Schulrat.
Erste Untersuchung HNO-Poliklinik Juni 1965:
Zeitweilige Heiserkeit, Schmerzen in der rechten Halsseite seit mehreren Wochen. Spiegelbefund: kleine höckerige Schleimhautvorwölbung im rechten Arybereich, Motilität ungestört. Stützautoskopie: PE aus dem rechten Arybereich. Histologie: Leukoplakie. Juli 1965 antiphlogistische Behandlung. Leichte Besserung der Stimme. April 1966 Stützautoskopie: Phonation mäßig,

rechte laryngeale Aryknorpelfläche etwas uneben. Stimmbänder blaß, glatt. Motilität normal. Stripping rechtes Stimmband. Histologie: geringe Leukoplakie mit subepithelialer chronischer Entzündung. Anschließend erneute antiphlogistische Behandlung. Letzte Kontrolluntersuchung Juni 1966: Phonation mäßig. Beide Stimmbänder glatt. Rechte Arygegend etwas uneben.

B₇

H.L., 54 J., m. Beruf: Dreher.
Erste Untersuchung HNO-Poliklinik Juni 1965:
Heiserkeit seit 4 Wochen. Spiegelbefund: beide Stimmbänder im hinteren Drittel aufgetrieben, weißlich-höckerige Oberfläche. Stützautoskopie: Stripping beider Stimmbänder. Histologie: Leukoplakie und chronische Entzündung. Juni 1965 antiphlogistische Behandlung. Verlaufskontrollen: April 1966 Stützautoskopie. Dysphonie. Beide Stimmbänder im hinteren Drittel verdickt, weißliche Auflagerungen. Histologie: Leukoplakie. Letzte Untersuchung November 1966: erneut heiser. Stimmbänder im hinteren Drittel weißlich verdickt.

B₈

H.S., 61 J., w. Beruf: Lehrerin.
Erste Untersuchung HNO-Poliklinik Januar 1959:
langjährige recidivierende Heiserkeit. Spiegelbefund: glasig-oedematöse Schwellung im vorderen Drittel des linken Stimmbandes. Motilität erhalten. Antiphlogistische Behandlung und Beobachtung. März 1963 Stützautoskopie: Phonation schlecht, beide Stimmbänder leicht verdickt und aufgelockert, linkes Stimmband gerötet. Stripping beider Stimmbänder. Histologie: Leukoplakie. Anschließend März 1963 antiphlogistische Behandlung. Kontrolluntersuchungen: Phonation meist schlecht. Stimmbänder glatt, leicht aufgelockert, zeitweilig gerötet. Stützautoskopie Mai 1966: Phonation schlecht. Stimmbänder weiß, glänzend, ver-

dict, insbesondere links. PE linkes Stimmband. Histologie: Leukoplakie ohne Zellatypien.

B₉

G.H., 65 J., m. Beruf: Arbeiter

Erste Untersuchung HNO-Poliklinik März 1962:

Heiserkeit seit 8 Wochen. Spiegelbefund: rechtes Stimmband verdickt, gerötet, Motilität erhalten. Rechtes Taschenband und aryepiglottische Falte ebenfalls verdickt. Stützautoskopie: Stripping rechtes Stimmband. Histologie: chronische Entzündung mit Leukoplakie. März 1962 intensive antiphlogistische Behandlung. Besserung der Heiserkeit. Kontrolluntersuchungen: Phonation wechselnd. Rechtes Stimmband gerötet, verdickt, linkes Stimmband unauffällig.

Mai 1966 Stützautoskopie: Phonation mäßig. Linkes Stimmband unauffällig, rechtes Stimmband blaß, aufgelockert. Motilität normal. PE rechtes Stimmband. Histologie: geringe Leukoplakie. Letzte Untersuchung Oktober 1966: Stimme etwas heiser. Stimmbänder aufgelockert, rechtes Taschenband überhängend.

B₁₀

H.W., 73 J., m. Beruf: Rentner.

Erste Untersuchung HNO-Poliklinik Juni 1966:

Seit 1957 Heiserkeit, bereits außerhalb als Leukoplakie histologisch diagnostiziert. Spiegelbefund: dicke weißliche Auflagerungen im mittleren bis vorderen Drittel beider Stimmbänder, Motilität nicht eingeschränkt.

Juni 1966 stationäre Aufnahme zur Stützautoskopie: Stripping beider Stimmbänder. Histologie: Leukoplakie und chronische unspezifische Entzündung ohne Atypien. Anschließend antiphlogistische Behandlung. Kontrolluntersuchung Oktober 1966: wieder Heiserkeit. Beide Stimmbänder mit weißlichen Auflagerungen. November 1966 Stützautoskopie: PE aus beiden Stimmbändern. Histologie: chronische Entzündung und Leukoplakie. Letzte Untersuchung Januar 1967: Phonation schlecht. Beide Stimmbänder gerötet, verdickt, ohne Anhalt für Tumorbildung.

b Histologische Untersuchungsergebnisse vor und nach
der antiphlogistischen Behandlung

B₁ 17. 2. 1965

Epithelhyperplasie

Schleimhaut, die von einem verdickten, aber gleichmäßig geschichteten Plattenepithel überzogen ist. Basal scharfe Begrenzung, an der Oberfläche orthokeratotische Verhornung. Subepithelial Oedem und chronische Entzündung mit Leukozyten, Plasma- und Rundzellen. Kein Anhalt für Tumor oder spezifischen Prozeß.

B_{1K} 22. 3. 1966

Epithelhyperplasie

Gleichmäßig geschichtetes Plattenepithel mit oberflächlicher ortho- und parakeratotischer Verhornung. Basal allenthalben scharfe Begrenzung, Basalmembran verdickt. Subepithelial wiederum deutliches Oedem und kleinzellige Entzündung.

B₂ 26. 2. 1965

Epithelhyperplasie

Deutlich verdicktes Epithelband mit regelrechter Schichtung und hoher Ausdifferenzierung, starke oberflächliche Verhornungstendenz. Im subepithelialen Bindegewebe mäßige entzündliche Infiltration mit Fibrozyten, Plasma- sowie Rundzellen. kein Anhalt für Bösartigkeit.

B_{2K} 7. 4. 1966

Epithelhyperplasie

Das schleimhäutige Epithel ist weiterhin verdickt, gleichmäßig geschichtet und hoch ausdifferenziert, mit breiter orthokeratotischer Verhornung. Basalmembran etwas verdickt, aber glatt begrenzt.

Im subepithelialen Bindegewebe dichte zellige entzündliche Infiltration aus Rundzellen, Plasmazellen und Histiozyten sowie auch vereinzelt Leukozyten.

B₃

4. 2. 1965

Epithelhyperplasie

Die Schleimhaut trägt verdicktes, gleichmäßig geschichtetes Epithel mit Orthokeratotischer Verhornung in den oberen Lagen. Scharfe Begrenzung der Basalmembran mit leichtem Oedem im subepithelialen Bindegewebe sowie mäßiger zelliger Entzündung.

B_{3A}

19. 4. 1966

Epithelhyperplasie

Epithelband nur mäßig verdickt mit gleichmäßiger Schichtung und hoher Ausdifferenzierung. An der Oberfläche schmale parakeratotische Hornschicht. Basale Fläche glatt. Subepithelial leichtes Oedem mit geringgradiger zelliger Entzündung.

B₄

23. 7. 1965

Epithelhyperplasie

Stark verdicktes, teilweise papillär gewuchertes Plattenepithel von regelrechter Schichtung und Ausdifferenzierung der Zellen. Oberflächlich reichliche parakeratotische Verhornung. Subepithelial nur geringe zelluläre Entzündung. Basalschicht glatt begrenzt..

B_{4K}

25. 11. 1966

Epithelhyperplasie mit Zellatypien

Hohes, aber nicht überall gleichmäßig geschichtetes Plattenepithel mit oberflächlicher orthokeratotischer und parakeratotischer Verhornung. Die Epithelzapfen reichen teilweise ziemlich weit in die Tiefe und die

basalen Zellen zeigen vereinzelte Zellatypien und Unterschiede der Lagerung. Basalmembran etwas verdickt, aber glatt. Im subepithelialen Bindegewebe dichte chronische zelluläre Entzündung mit Plasma- und Rundzellen sowie zahlreichen Leukozyten.

B₅

10. 5. 1965

Epithelhyperplasie

An der Oberfläche des mäßig verdickten, gleichmäßig geschichteten Plattenepithels orthokeratotische Verhornung. Basalmembran glatt. Subepithelial Hyalinose mit vereinzelt Zellen.

B₅K

27. 4. 1966

Epithelhyperplasie mit Zellatypien

Epithelband unterschiedlich verdickt mit ungeordneter Schichtung aus uneinheitlich strukturierten Zellen mit auffälliger Hyperchromasie der Kerne. Vermehrt Mitosenbildung. Basale Fläche überall scharf begrenzt, jedoch von ungleichmäßig gegliedertem Relief. Subepithelial starke zelluläre Entzündung.

B₆

19. 6. 1965

Epithelhyperplasie

Plattenepithel verdickt, dabei regelrecht geschichtet und ausdifferenziert. Oberflächlich angedeutete parakeratotische Verhornung. Im subepithelialen Bindegewebe kräftige chronische Entzündung mit zahlreichen Leukozyten, Rund- und Plasmazellen. Geringes Oedem.

B₆K

3. 5. 1966

Epithelhyperplasie

Epithelschicht von unterschiedlicher Dicke, teilweise verbreitert, regelrecht geschichtet und ausdifferen-

ziert. Oberflächlich dünne Verhornung. Subepithelial noch leichtes Oedem und geringe chronisch entzündliche Infiltration.

B₇

30. 6. 1965

Epithelhyperplasie

Die Schleimhaut ist mit einem deutlich verdickten, oberflächlich verhornten Plattenepithel bedeckt, welches regelrecht geschichtet und ausdifferenziert ist. Im subepithelialen Bindegewebe heftige zelluläre chronische Entzündung mit zahlreichen Leukozyten, Plasma- und Rundzellen.

B₇K

3. 5. 1966

Epithelhyperplasie

Leicht verdicktes, bei regelrechter Schichtung und hoher Ausdifferenzierung an der Oberfläche nach parakeratotischem Modus verhorntes Plattenepithel. Basalschicht etwas ungleichmäßig gestaltet, aber glatt begrenzt. Subepithelial kräftige chronisch entzündliche Infiltration.

Kein Anhalt für Bösartigkeit.

B₈

20. 3. 1963

Epithelhyperplasie

Epithelband deutlich verdickt, mit starker ortho- und parakeratotischer Verhornung. Schichtung und Ausdifferenzierung der Zellen unauffällig, Basalmembran glatt begrenzt. Subepithelial geringe Entzündung mit einigen Leukozyten, Plasma- und Rundzellen.

B₈K

17. 5. 1966

Epithelhyperplasie

Das schleimhäutige Plattenepithel ist deutlich verbreitert, im allgemeinen aber von regelrechter

Schichtung und Ausdifferenzierung. An der Oberfläche mäßig breite ortho- und parakeratotische Hornschicht. Basale Schicht unruhig, mit einzelnen atypischen Kernelemente, jedoch überall scharf begrenzt. Im subepithelialen Bindegewebe kräftige chronische entzündliche Infiltration.

B₉

30. 3. 1962

Epithelhyperplasie

Mäßig verbreitertes Epithelband von regelrechter Schichtung und Ausdifferenzierung. Oberflächlich dünne Hornschicht. Basalmembran glatt. Im subepithelialen Bindegewebe Oedem mit geringer chronisch entzündlicher Infiltration.

B_{9h}

17. 5. 1966

Epithelhyperplasie

Relativ dünne Plattenepithelschicht von regelmäßiger Schichtung und Ausdifferenzierung, an der Oberfläche dünne Hornschicht. Die basale Fläche ist glatt. Subepithelial wiederum Oedem und herdförmige chronisch entzündliche Infiltration.

B₁₀

28. 6. 1966

Epithelhyperplasie mit Zellatypien

Das schleimhäutige Epithel ist ziemlich hoch und gleichmäßig geschichtet, mit breiter, orthokeratotisch entstandener Hornschicht. Basal scharfe Begrenzung, jedoch an einigen Stellen basale Unruhe sowie zapfenförmiges Vorwachsen gegen das Stroma.

B10K

26. 11. 1966

Epithelhyperplasie mit Zellatypien

Stark verdicktes, orthokeratotisch verhorntes Plattenepithel. Basalmembran verdickt und scharf begrenzt,

jedoch Lagerung in den tiefen Abschnitten nicht ganz gleichmäßig. Hyperchromasie. Geringe chronische Entzündung subepithelial.

III Ergebnisse

Der therapeutische Erfolg wurde zunächst nach den klinischen Erscheinungen beurteilt. Hierbei war der Grad der Funktionstüchtigkeit bei der Stimmgebung und der indirekte Spiegelbefund maßgeblich. Dieses Vorgehen war deshalb gerechtfertigt, weil vor Beginn der Therapie in allen 22 Fällen eine ausgeprägte Heiserkeit vorlag und der Spiegelbefund im allgemeinen ganz ähnliche Erscheinungen an den Stimmbändern bot, die anfangs erwähnt worden sind: Verdickung, Rötung, Unebenheit der Oberfläche, teilweise von weißlicher Beschaffenheit.

Tabelle 1: Therapeutische Ergebnisse bei Leukoplakie der Stimmbänder

Therapie	geheilt	unverändert	total
Radiologisch	8	4	12
Mikrochirurgisch antiphlogistisch	-	10	10
	8	14	22

Wie Tabelle 1 zeigt, konnten nach diesen Kriterien von den 12 mit Radiotherapie versorgten Kranken 8 als geheilt (Fälle R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , R_8 , R_9 , R_{12}) angesehen werden, wogegen bei 4 Patienten (R_4 , R_7 , R_{10} , R_{11}) der Bestrahlungserfolg ausblieb.

Diejenigen Patienten, die nach mikrochirurgischer Entfernung des Stimmbandepithels einer antibiotisch-antiphlogistischen Behandlung unterzogen worden waren, zeigten keine funktionelle Besserung und behielten im wesentlichen ihren krankhaften Spiegelbefund der Stimmbänder.

D

Diskussion

- I Die antiphlogistische Behandlung nach Mikrochirurgie
- Das vorstehend mitgeteilte Ergebnis der in Vergleich gesetzten Behandlungsmethoden läßt zunächst erkennen, daß in allen 10 Fällen, bei denen das hyperplastische Epithel unter dem Larynx-Mikroskop entfernt worden war, der Stimmbandbefund klinisch und funktionell unverändert geblieben war. Damit decken sich unsere Beobachtungen mit der anfangs mitgeteilten Erfahrung anderer Autoren wie MAC GAVRAN, die wiederholt gesehen hatten, dass das hyperplastische Epithel wieder in den gesetzten Gewebsdefekt hineinwächst, auch wenn mikrochirurgisch vorgegangen, also unter Bedingungen operiert worden war, die eine komplette Entfernung der Epithelhyperplasie noch am besten garantierten. Die auf Seite 31 - 36 mitgeteilten histologischen Befunde der in Rede stehenden Fälle machen ferner deutlich, dass das feingewebliche Bild auch nach der Behandlung im wesentlichen dem Ausgangsbefund entsprochen hat: Der Charakter der Hyperplasie blieb erhalten; nur in einem Fall (B_4) waren nach einer Beobachtungszeit von 16 Monaten basale Zellatypien zu erkennen, die vor Aufnahme der Behandlung nicht nachgewiesen worden waren. Aus diesem Einzelbefund lassen sich keine allgemeinen Schlußfolgerungen ableiten. Insbesondere gibt diese Beobachtung nicht die Berechtigung, allge-

mein von einer Entwicklungsmöglichkeit der Leukoplakie zu echtem Tumorwachstum zu sprechen, wobei hier etwa ein Übergangsstadium mit Zellatypien erfaßt worden wäre. Dagegen würden auch die statistischen Erhebungen von MORICARD sowie LEPAGE sprechen, die bei Epithelhyperplasien nur in einem geringen Prozentsatz der Fälle später einen Krebs entstehen sahen. Hieraus geht mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit hervor, dass die Leukoplakie nicht obligatorisch als Ausgangsveränderung des Epithels beim Krebswachstum zu betrachten ist. Deshalb dürfte auch die Empfehlung von LINK, jede Leukoplakie mit einer Chordektomie zu behandeln, die maligne Potenz dieser Veränderungen weit überschätzen. Die Frage, ob man mit einem weniger eingreifenden Behandlungsverfahren der Erkrankung an Leukoplakie nicht ebenfalls gerecht werden kann, wird nachstehend noch zu erörtern sein.

Nun war in der nicht strahlentherapeutisch behandelten Fallserie noch Bedacht auf die subepitheliale Veränderung genommen worden. Wie die histologischen Untersuchungen gezeigt haben, lag in den meisten Fällen eine mehr oder weniger ausgeprägte kleinzellige Entzündung vor. Man ist nach dem mikroskopischen Bild versucht, eine gewisse Abhängigkeit der Epithelhyperplasie von den zellig-entzündlichen Vorgängen in der Submucosa zu sehen, so dass man mit einer Bekämpfung dieses Teils des Prozesses der Erkrankung vielleicht beikommen konnte. Dieses Vorgehen war aber nicht erfolgreich.

Wahrscheinlich liegt dieser Umstand in der Tatsache begründet, dass bei der chronischen Laryngitis, die in den meisten Fällen histologisch bestand, so wie bei der chronischen Tonsillitis Erreger nicht mehr vorhanden zu sein brauchen, so dass für eine Therapie mit Antibiotika und Sulfonamiden das Angriffsobjekt bereits

fehlte. Bei Durchführung einer Aerosoltherapie, wie sie im Zuge der Inhalationstherapie in unseren Fällen angewendet wurde, muß man berücksichtigen, dass die Keime durch verschiedene Faktoren mit den örtlich applizierten Antibiotika nicht in Kontakt kommen können. Hierzu gehört zähflüssiges Exsudat sowie die Inaktivierung oder Aktivitätsminderung der Chemotherapeutika durch Antagonisten im Exsudat, ungünstige pH-Werte oder Wirkungsreduzierung infolge Eiweißbindung im Gewebe.

Im allgemeinen muß eine erfolgreiche Aerosoltherapie folgende Bedingungen erfüllen:

1. Ein richtig arbeitendes Aerosol-Gerät, das die erforderliche Partikelgröße entsprechend dem gewünschten Einwirkungsort gestattet.
2. Hinreichend große Partikel von 10 - 30 μ Radius und mehr; denn nur diese werden im oberen Respirations-trakt (Pharynx, Larynx, Trachea) sowie in den Hauptbronchien abgelagert.
3. Vorinhalationen zur Beeinflussung der Schleimhautschwellung und Förderung der Expektoratation mit entsprechenden Medikamenten.

Weitere wichtige Vorausbedingungen sind pH-Werte von 7 - 7,5, eine Stabilität des Inhalates von 34 - 38°, seine gute Löslichkeit sowie eine ausreichende Atemtechnik des Patienten.

Selbst bei einer Therapiefrequenz von 2 - 3 Inhalationen täglich mit etwa 1 - 2 ml werden nur etwa 35 - 50 % der angegebenen Menge des Chemotherapeutikums lokal wirksam.

Diese Bedingungen sind namentlich bei einer ambulanten Therapie oft nur schwer einzuhalten. Davon abgesehen war bereits erwähnt worden, dass mit dem Versuch einer Keimbeseitigung in den wenigsten Fällen das therapeutische Problem der chronischen Laryngitis gelöst werden kann, da das eingetretene Gewebsbild der kleinzelligen Infiltration in der Submucosa zwar ursprünglich von Erregern ausgelöst worden ist, dann aber selbständig ohne Keimbesiedelung fortzubestehen pflegt.

Der negative Ausfall unserer Behandlungsversuche scheint diese Erfahrung zu bestätigen.

II Die Radiotherapie

1. Wirkung auf Submucosa und Epithel

Die vorstehend besprochenen Fälle, die nicht radiotherapeutisch behandelt worden waren, hatten bereits gezeigt, dass die Epithelhyperplasie am häufigsten vorkam, wenn das gesamte Gewebsbild des Prozesses im histologischen Schnitt eine chronische Laryngitis mit kleinzelliger Entzündung darstellte.

Bei den mit Bestrahlung behandelten 8 geheilten Fällen war ebenfalls im histologischen Ausgangsbefund eine mehr oder weniger starke subepitheliale Entzündung unter dem hyperplastischen Epithel zu sehen.

Damit entsprechen diese Fälle auch in ihrem feingeweblichen Befund der zuvor besprochenen Fallserie, die anders behandelt wurde. Es war also erlaubt, sie miteinander zu vergleichen. Die auf Seite 19 - 26 niedergelegten histologischen Erhebungen nach der Radiotherapie zeigten eine Verdichtung des Bindegewebes im Sinne der Fibrose und die Infiltration mit kleinen Rundzellen weitgehend zurückgedrängt. Die bis dahin bestehenden entzündlichen Erscheinungen waren also beherrscht. Gleichzeitig mit dem Rückgang der subepithelialen Entzündung kam es auch zu einer teilweise recht deutlichen Verschmälerung des hyperplastischen Epithels. Das war auch der Fall bei den Epithelhyperplasien, die Atypien aufwiesen. Letztere waren nach der Radiotherapie, abgesehen von dem Rückgang der Hyperplasie, ebenfalls nicht mehr nachweisbar.

Grundsätzlich ist es nun möglich, dass die ionisierenden Strahlen sowohl auf den epithelialen hyperplastischen

schen Prozeß als auch auf die chronische kleinzellige Entzündung in der Submucosa gleichzeitig Einfluß gewonnen haben.

Wir möchten das Ergebnis unserer Untersuchungen jedoch anders deuten. Es hat den Anschein, als ob die Veränderung der epithelialen Struktur in Abhängigkeit von einer "Beruhigung" der subepithelialen Region eingetreten ist. Man hatte sogar den Eindruck, dass die Hyperplasie in diesen Fällen mit zelligen entzündlichen Elementen in der Submucosa eine reaktive Antwort auf die Entzündung selbst, also keinen eigengesetzlichen Wachstumsprozeß des Epithels, darstellte. Es scheint jedenfalls so, dass eine Direktbeeinflussung des Epithels durch die Bestrahlung nicht stattgefunden hat.

Diese Annahme besitzt auch angesichts der Tatsache, dass bei den meisten Epithelhyperplasien an den Stimmbändern eine ziemliche Reife der Einzelzellen und der Gesamtstruktur vorliegt, die größte Wahrscheinlichkeit. Auf diesen Umstand dürften auch die zurückhaltenden Beurteilungen der eingangs erwähnten Autoren hinsichtlich des zu erwartenden therapeutischen Erfolges einer Strahlenbehandlung bei Leukoplakien zu beziehen sein.

In unserer dargestellten Auffassung über die Wirkung der Strahlentherapie bei den von uns geheilten Fällen sind wir durch die Beobachtung an den hierdurch nicht geheilten Fällen bestärkt worden. Diese zeigten nämlich dann keinen Rückgang der Epithelhyperplasie, wenn die entzündlichen Elemente nicht in kleinen Rundzellen, sondern in einem subepithelialen Oedem bestanden. Aber auch die Fälle, die mit einer ausgeprägten Hyperkeratose einhergingen, blieben durch die Radiotherapie sowohl feingeweblich, funktionell als auch klinisch unbeeinflusst.

Die Beobachtung läßt die Deutung zu, dass in diesen Fällen ein Angriffspunkt für die ionisierenden Strahlen ge-

fehlt hat. Nach den von ZOLLINGER zuletzt eingehend bearbeiteten Ergebnissen der radiohistologischen Forschung ist damit zu rechnen, dass kleine Rundzellen, namentlich Lymphozyten, schon sehr bald nach Beginn einer Radiotherapie und zuerst so erheblich geschädigt werden, dass sie zugrunde gehen. Auf dieser Feststellung dürfte der Erfolg, aber auch der Mißerfolg der von uns mit ionisierenden Strahlen behandelten Fälle beruhen: diejenigen, die als Zeichen ihrer Entzündung der Stimmbänder, die mit Hyperplasie einherging, zellige Elemente aufwiesen, wurden günstig beeinflusst, bei den anderen (4 Fällen) blieb der Erfolg dagegen aus, weil ihnen das entsprechende der Strahlenwirkung am meisten unterworfen Substrat mangelte.

2. Strahlendosis und Cancerisierung

Damit erhebt sich die Frage nach der Zweckmäßigkeit der angewendeten Strahlendosis.

Wir haben die Patienten unserer hier beschriebenen Versuchsreihe, wie oben angegeben, nach den Richtlinien von OESER für die Strahlendosierung bei Larynx Tumoren einer Strahlentherapie bis zu einer Herddosis von 5000 R unterzogen, also eine fast volle Tumordosis angewendet.

Deshalb ist die von einigen Autoren (WLODYKA, KLEINSASSER) angeschnittene Frage des cancerogenen Einflusses ionisierender Strahlen auf das ruhende hyperplastische Epithel zu diskutieren. Diese unerwünschte Wirkung ist weitgehend von Dosis und Zeit der angewendeten Strahlen abhängig.

1902 wurde von FRIEBEN erstmalig ein durch äußere chronische lokale Schädigung auf dem Boden einer Strahlendermatitis entstandener Röntgenkrebs der Haut beschrieben. Die Bezeichnung Röntgen-Carcinom stammt von HESSE, der 1911 54 Fälle von Carcinomen publizierte, die bei Röntgenärzten und Strahlentechnikern entstanden waren. Nach einer Zusammenstellung von PETERSEN (1954) wurden von 1913 bis 1952 im "Radiumzentrum" 21 Fälle registriert, wobei 19 dieser Fälle auf eine überdosierte

therapeutische Bestrahlung gutartiger Hautveränderungen zurückzuführen waren, Allerdings lagen die Behandlungsfehler alle vor 1923. Während der gleichen Zeitspanne wurden in demselben Spital 6000 spontane Hautcarcinome beobachtet. Ein Vergleich dieser Zahlen zeigt, dass der Strahlenkrebs unter den heutigen Therapiebedingungen beim Menschen zu den Seltenheiten gehört. Allerdings konnten im Tierversuch nach Totalbestrahlung verschiedenartige Tumoren unterschiedlicher Lokalisation erzeugt werden. Hierbei war bei einer einmaligen Bestrahlung ein Schwellenwert von 50 R notwendig, um die Tumormorrate zu erhöhen, während bei der fraktionierten Bestrahlung eine Gesamtdosis von 90 R erreicht werden mußte.

Bei der von uns angewendeten Strahlentechnik war also der Eintritt unerwünschter Nebenerscheinungen kaum zu erwarten, wenn man noch folgendes berücksichtigt: die sogenannte Tumorvernichtungsdosis liegt in ihrer Gesamthöhe nahe der Toleranzdosis für das Muttergewebe der betreffenden Geschwulst. Ihre Wirksamkeit ist von der Tumorgüte abhängig. Bei der Mitbestrahlung von gesundem Gewebe, vor allem bei der Durchbestrahlung der Haut, hilft eine geeignete zeitliche und räumliche Verteilung der Strahlen, die Tumorerstörung ohne wesentliche allgemeine und lokale Nachteile herbeizuführen. (OESER).

Die vorstehenden Ausführungen über die Strahlendosis und die zwar geringen Gefahren, durch die Radiotherapie ein eigengesetzliches malignes Wachstum des hyperplastischen, aber ruhenden Epithels zu determinieren, legen nahe, jedes Risiko durch eine geringere Dosiswahl auszuschalten, also mit einer sogenannten Entzündungsbestrahlung zu arbeiten.

Hierbei werden in der Regel Strahlendosen verabfolgt, die die übliche Tumordosis bei weitem nicht erreichen. Während bei letzterer die höchstmögliche für die Umgebung der Geschwulst ohne irreparablen Schaden eben noch tragbare Dosis angewendet wird, wird versucht, bei der Entzündungsbestrahlung mit kleinstmöglichen Dosen auszukommen. Bei chronischen Entzündungen liegt hierbei die

Grenze nach oben in der Regel bei 200 R pro Sitzung und einer Gesamtdosis von 2000 R. Allerdings kann von einer feststehenden "Entzündungsdosis" ebenso wenig wie von einer allgemein gültigen "Carcinomdosis" gesprochen werden. Die Bestrahlungstechnik muß ganz dem Einzelfall angepaßt werden.

E

Schlußfolgerungen

Aus unseren Untersuchungen, insbesondere auch nach den zuletzt diskutierten Fragen der Dosiswahl läßt sich folgendes ableiten:

1. Zur Radiotherapie der Leukoplakie sind nur diejenigen Fälle geeignet, die ihre Hyperplasie vermutlich einer geweblichen Reaktion des Epithels auf eine kleinzellige submucöse Entzündung verdanken; denn letztere scheint bei dem geschilderten Gewebsbild allein einer strahlentherapeutischen Beeinflussung zugänglich zu sein. Der Rückgang der Hyperplasie stellt die Folge einer subepithelialen "Beruhigung" dar.
2. In Zukunft wird man versuchen können, Epithelhyperplasien ohne Zellatypien mit einer geringeren Strahlendosis als der von uns angewendeten vollen Tumordosis zu bekämpfen, weil nach den bisher vorliegenden Erfahrungen eine Beseitigung der kleinzelligen Infiltration bereits mit einer sogenannten Entzündungsbestrahlung möglich sein dürfte.
3. Die gleiche Bestrahlungstechnik müßte auch bei Epithelhyperplasien mit Zellatypien anwendbar sein; da der Wertigkeitsgrad der vorgefundenen Zellatypien aus dem histologischen Schnittpräparat nicht allein zu bestimmen ist, diesen also eine maligne Potenz bereits innewohnen kann, wird man aus Sicherheitsgründen in diesen Fällen bei der von uns gewählten

Strahlentechnik bleiben wollen. Mit diesem Vorgehen schließt man die Möglichkeit ein, die bereits den Charakter der Bösartigkeit besitzenden Zellatypien direkt zu beeinflussen.

4. Bei der Aufstellung eines Behandlungsplanes für Epithelhyperplasien der Stimmbänder darf man sich nicht allein von der Diagnose Leukoplakie leiten lassen. Der Einzelfall ist nach seinem gesamten histologischen Befund, d.h. nach seinen epithelialen und subepithelialen Veränderungen hinsichtlich seiner Eignung für eine Strahlentherapie auszuwählen.
5. Eine antibiotische antiphlogistische Behandlung scheint uns auch nach sorgfältiger mikrochirurgischer Entfernung der Epithelveränderungen an den Stimmbändern nicht erfolgversprechend zu sein.

F Zusammenfassung

Einer Gruppe von 12 Kranken mit Hyperplasie des Stimmbandepithels, die mit Radiotherapie behandelt wurde, wurde eine Kontrollgruppe von 10 Patienten mit gleichem klinischen und histologischen Ausgangsbefund, die einer konservativen Behandlung unterzogen wurden, gegenübergestellt und der Therapie-Erfolg nach unterschiedlich langen Kontrollfristen anhand von histologischen Schnittserien beurteilt. Das hierzu benötigte Gewebsmaterial wurde jeweils in Stützautoskopie in Narkose unter dem Mikroskop gewonnen. Bezüglich des Spiegelbefundes und der Stimmfunktion, die sich deckten, konnten 8 der 12 mit Röntgenstrahlen behandelten Patienten als geheilt angesehen werden. Demgegenüber zeigten die mit antiphlogistischen Maßnahmen

nach vorheriger mikrochirurgischer Entfernung des Stimmbandepithels behandelten Kranken keine Änderung des Befundes. Im histologischen Ausgangsbefund fand sich in fast allen Fällen eine mehr oder weniger starke zellige subepitheliale Entzündung unter dem hyperplastischen Epithel, welche nach Radiotherapie durch eine Fibrose mit völliger Rückbildung der entzündlichen Erscheinungen ersetzt wurde. Gleichzeitig mit dem Entzündungsrückgang ließ sich eine teilweise deutliche Verschmälerung des Epithels feststellen. Durch die "Beruhigung" der subepithelialen Region konnte also gleichzeitig eine Veränderung der epithelialen Struktur herbeigeführt werden, womit klinisch eine Besserung der Funktion und der örtlichen Erscheinungen einherging.

G. Abbildungen

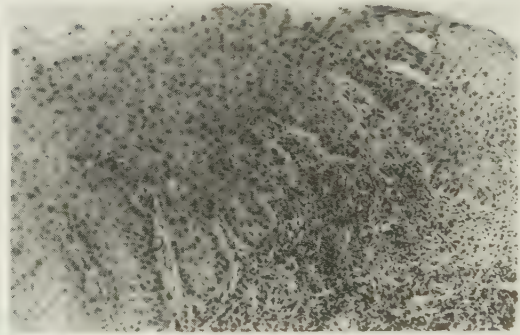
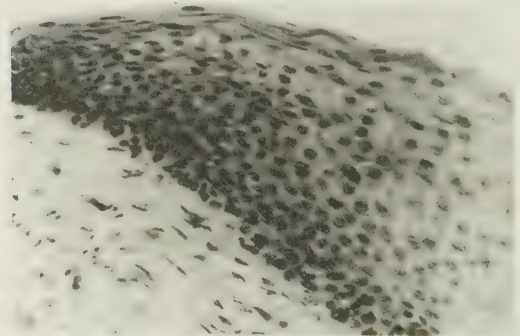


Abb. 1 a) Hyperplasie des Stimmbandepithels ohne Zellatypien mit heftiger subepithelialer kleinzelliger Infiltration.

(75 Jahre, männlich R 12 ; seit 6 Monaten Heiserkeit; HE ca. 150 mal



b) 19 Monate nach Radiotherapie:

mäßige Beeinflussung der Hyperplasie, jedoch Fibrose der subepithelialen Schicht ohne Zeichen restierender zelliger Entzündung bei guter Stimmfunktion.

(Wie Abb. 1a; HE ca. 300 mal)

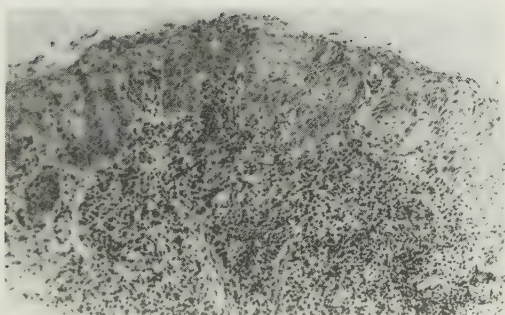
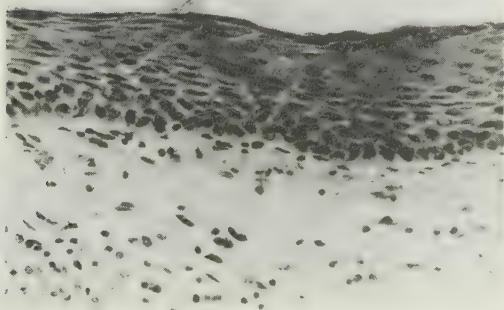


Abb. 2 a) Hyperplasie des Stimmbandepithels mit Zellatypien und zelliger subepithelialer Entzündung.
(59 Jahre, männlich R 1 ; seit 9 Monaten Heiserkeit; HE 150 mal)



b) 9 Monate nach Radiotherapie:
Rückgang der epithelialen Veränderungen, namentlich auch der Hyperplasie, sowie Beseitigung der Entzündung; gute Stimmfunktion.
(Wie Abb. 2a; HE ca. 300 mal)

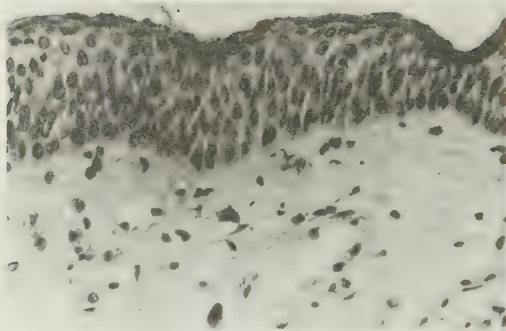
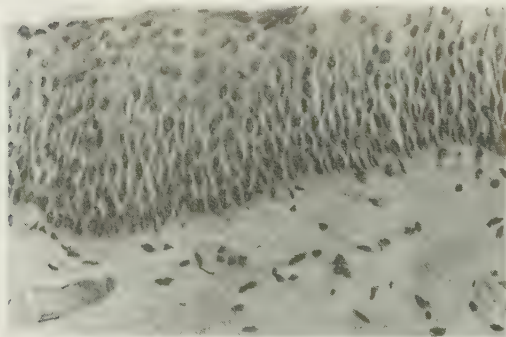


Abb. 3 a) Hyperplasie des Stimmbandepithels mit geringer subepithelialer kleinzelliger Infiltration und starkem Oedem.
(57 Jahre, männlich R 4 ; seit 6 Monaten Heiserkeit; HE ca. 200 mal)



b) 14 Monate nach Radiotherapie:
Hyperplasie kaum beeinflusst, subepithelial Auflockerung des Bindegewebes infolge starker seröser Durchtränkung. Stimmfunktion mäßig.
(Wie Abb. 3a; HE ca. 200 mal)

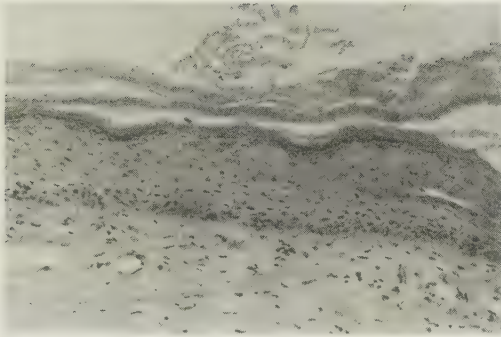
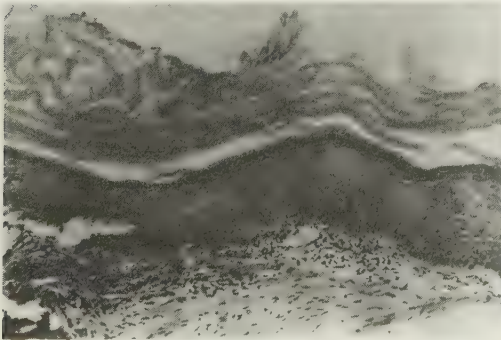


Abb. 4 a) Hyperplasie des Stimmbandepithels mit Hyperkeratose und subepithelialen chronisch entzündlichen Infiltraten.
(68 Jahre, weiblich R 11 ; seit 6 Monaten Heiserkeit; HE etwa 100 mal)



b) 14 Monate nach Radiotherapie:
die Hyperkeratose an der Oberfläche ist geblieben.
Subepithelial wenig Bindegewebe mit leichtem Oedem.
Stimme mäßig belegt.
(Wie Abb. 4a; HE etwa 100 mal)

H. L I T E R A T U R

- 1.) ANCETTI, A. Ist es möglich, histologisch die
Praecancerose des Larynx zu erfassen?
Minerva otorinolaringologica (Torino) 5
(1955) 14-18
- 2.) ALEXANDER, F.W. Micropathologie of radiation reaction
in the larynx
Ann. Otolaryng. 72(1963)831-841
- 3.) ALBRECHT, R. Verlaufsformen der Präcancerosen des
Mundes u. Kehlkopfes
HNO Berlin 7(1958) 155
- 4.) BERNARBEI, L. Über die Leukokeratose des Larynx
Arch.ital.Laring. 61(1953)211-24
- 5.) BIRNMEYER, G. Über Beziehungen zwischen Inhala-
tionsnoxen u. Lokalisation des
Larynx Ca. Zeitschr.f.krebsforschg.
64(1961)283
- 6.) BRAUN-FALCO, F. Studien am geschichteten Plattenepi-
thel des Hypopharynx u. Larynx unter
normalen u. path. Bedingungen
Zeitschrift Laryng.Rhinol. 40(1961)591
- 7.) BRAUN-FALCO, F. Beitrag zum Verhalten der Basalmembran
bei benignen u. malignen epithelialen
Larynxtumoren
Zeitschrift f. Laryngo-Rhinol.39
(1960)289
- 8.) BOND, W.H. Radiotherapie of Hyperkeratosis
Proc. Roy. Soc.Med. 47(1954) 251
- 9.) BLACK, M.,
DAVIS, B.T.,
BOND, W.H. Discussion on the keratoses of the
larynx (Sitzungsbericht 4.12.1954)
Proc.Roy.Soc.Med. 47(1954)245-54
- 10.) CRACOVANER, A.J. Hyperkeratosis of the larynx
Archiv Otolaryng. 70(1959) 287
- 11.) CRACOVANER, A.J. Management of Hyperkeratosis of the
larynx
Laryngoscope 68(1958) 1494-1506

- 12.) CRACOVANER, A.J.
RUBINSTEIN, A.S. The management of laryngeal kera-
tosis by laryngofissure
Archiv Otolaryng. 63(1956)203
- 13.) DUCHON, J.
RÜLL, J.
BAUER, M. Klinische, pathologische und thera-
peutische Probleme der Pachydermia
laryngis
Zeitschrift Laryng.Rhinol.38(1959)537
- 14.) DEROUT, J.,
de BRUX, J.,
LEROUX-ROBERT, S. Etude histologique et statistique des
dysplasies du larynx et leurs
rapports avec les cancers
Annales Oto-laryng.81(1964)789-800
- 15.) ELLIS, M.
NEGUS, N.E. The present place of laryngofissure
operation
Journal Laryng.71 279 u. 276 (1957)
- 16.) FALCINELLI, M.,
RAFFAELLI, M. Sulla possibilità di una radiotera-
pia nella Pachidermia del Laringe
Istituto di Radiologia Medica
Dell'Università di Roma
- 17.) FABBI, F. Über die Leukokeratose des Larynx,
besonders in ihrer Beziehung zum
praecancerösen Zustand
Otol. ecc.Ital. 17(1948) 167-83
- 18.) GRYNSTAIN, A.
LACIAK, J.,
MIODUSZEWSKA, O. Diagnostic des états précancéreux et
de l'épithélioma intra-épithélial du
larynx d'après les examens histopa-
thologiques
Annales d'Oto'Laryngol 79(1962)10-11;
832-46
- 19.) GABRIEL, L.E.
JONES, D.G. Hyperkeratoses of the larynx
Journal Laryng. 76(1962) 947-57
- 20.) GIERMANSKI, A.,
HANDZEL, L. The x-ray treatment of some forms of
laryngitis hypertrophica
Otolaryng.pol. 14(1960) 89-94
- 21.) GÖMÖRI, B. Zur Frage der Pachydermie des Kehl-
kopfes
Monatsschrift Ohrenheilkunde
93(1959)308

- 22.) HORBST, L. Die Röntgen-Nahbestrahlungen von Kehlkopferkrankungen
Msch. Ohrenheilk. 87 (1953) 201-205
- 23.) HEYMANN, P. Die Histologie der Schleimhaut des Kehlkopfes und der Luftröhre
Hdb. Laryngologie 1, 134 (1898)
- 24.) HARRIS, H. Benign lesions of the true vocal cords
Annals of Otol. 57 (1948) 189-96
- 25.) HAMPERL, H. Zur genauen Kenntnis der Röntgenwirkung auf Krebsgeschwülste
SCHWARZ, G. Strahlentherapie 24 (1927) 607
- 26.) HOMMERICH, K.W. Leukoplakie der Stimmbänder bei Radiotherapie
Archiv Hals-Nasen-Ohrenheilkunde 1967 im Druck
- 27.) GATHO, K. Zur Technik und Strahlendosierung der Radium-Kontaktbestrahlung beim einseitigen Stimmlippen Ca
Monatsschrift Ohrenheilkunde 1963
- 28.) KAMBIC, V. Histochemische und serologische Untersuchungen bei Präcancerosen des Kehlkopfes
HNO Wegweiser 13, 9 (1965) 268-72
- 29.) KAMBIC, V. Some ideas about praecancerous states of larynx
Zdrav. Vestn. 32 (1963) 110-114
- 30.) KLEINSASSER, O. Eine Analyse der Vorgeschichte von Kehlkopfkrebskranken
Zeitschrift. Laryng. Rhinol. 42 (1963) 14
- 31.) KLEINSASSER, O. Lupenlaryngoskopische Befunde bei Epithelhyperplasien und Ca der Stimmlippen
Med. Bilddienst 1963 Heft 4
- 32.) KLEINSASSER, O. Die Laryngomikroskopie und ihre Bedeutung für die Erkennung der Vorerkrankungen und Frühformen des Stimmlippen Ca
Archiv Ohrenheilkunde 180 (1962) 724

- 33.) KLEINSASSER, O. Über die Histogenese und das Wachstum junger Kehlkopfkrebse
Zeitschrift Laryng.Rhinol.42(1963)499
- 34.) KLEINSASSER, O. Über die verschiedenen Formen der Plattenepithelhyperplasien im Kehlkopf und ihre Beziehungen zum Ca
Archiv Ohrenheilkunde 174(1959)290
- 35.) KLEINSASSER, O.
HECK, K.H. Über das sogenannte Carcinoma in situ des Kehlkopfes
Archiv Ohrenheilkunde 1745(1959)210
- 36.) KLEINSASSER, O. Laryngomikroskopie zur Frühdiagnose und Differentialdiagnose von Kehlkopf-Rachen-Mundhöhlen Ca
Zeitschrift.Laryng.Rhinol.40(1961) 276
- 37.) KLEINSASSER, O. Über den Krankheitsverlauf bei Epithelhyperplasien der Kehlkopfschleimhaut und die Entstehung von Carcinomen
Zeitschrift.Laryng.Rhinol.42(1963)541
- 38.) KLEINSASSER, O. Über die Behandlung einfacher und praecanceröser Epithelhyperplasien der Kehlkopfschleimhaut
Zeitschrift.Laryng.Rhinol.43(1964)14-24
- 39.) KLEINSASSER, O. Klassifikation und Differentialdiagnose der Epithelhyperplasien der Kehlkopfschleimhaut auf Grund histomorphologischer Merkmale
Zeitschrift.Laryng.Rhinol.42(1963)339
- 40.) KLEESTADT, W. Beitrag zur Frage hyperkeratotischer und präkanzeröser Bildungen im Kehlkopf
Zeitschrift HNO 19(1928) 500
- 41.) LEICHER, H. Bösartige Geschwülste des Kehlkopfes und des Hypopharynx
Handbuch HNO II 959 St
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1963

- 43.) LEPAGE, G. Hyperplasies et états précancéreux
du larynx
Acta oto-rhina-laryng.belg.19(1965)
5-207
- 44.) LINK, R. Zum Werte neg.Probeexcisionen bei
Stimmbandgeschwülsten
HNO Wegweiser 10,4(1962) 102-106
- 45.) MORICARD Problèmes statistiques des erreurs
apportées par les frottis vaginaux
dans le diagnostic précoce du
cancer du col
Gynécologie et Obstétrique, 54,1
(1955)294ff
- 46.) MINNIGERODE, B. Typisch lokalisierte Kehlkopfpachy-
dermien am hinteren Ende der Taschen-
bänder in Form "heller Flecke"
HNO Wegweiser 6(1956)48-50
- 47.) MINNIGERODE, B. Geschwulstförmige Kehlkopf-Pachy-
dermien
HNO Wegweiser 6(1956)50-52
- 48.) MAC GAVRAN, Isolated laryngeal keratoses
BAUER, Laryngoscope 70(1960)932-951
OGURA
- 49.) MILLER, A.H. Carcinoma in situ of the larynx
FISHER, H.R. Annals Otol.67(1958)695-702
- 50.) MILLER, A.H. Carcinoma in situ of the larynx
FISHER, H.R. Annals Otol.62(1963)358-70
- 51.) MEYER, H. Die Strahlentherapie
MATTHES, K. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- 52.) NISKANEN, K.O. On keratoses of the larynx and its
significance as a precancerous stage
Acta Otolaryng.39(1951)503-516
- 53.) NORRIS, C.N. Keratoses of the larynx
PEALE, A.R. Journal laryng.77(1963)635-47
u.731-34

- 54.) OESER, H. Strahlenbehandlung der Geschwülste
Urban u. Schwarzenberg, München-Berlin
- 55.) PAHLIT, W. Wirkungsweise energiereicher Strahlen
Internist 5(1924)263
- 56.) PUSATERI, S. Precancerosi e lesionipachidermiche
della laringe
Atti.Clin.oto-Rhino-laring.Univ.
Palermo
8,63-118(1959)
- 57.) PUTNEY, F.J.,
CLERF, L.H. Treatment of chronic hyperthrophic
laryngites
Archiv f. Otolaryngologie 31(1940)925
- 58.) PUTNEY, F.J.,
O'KEEFE, J. Klinische Bedeutung der Kehlkopfkerato-
se als prämaligne Veränderung
Annals of Otolaryng.62(1953)348-57
- 59.) PRECECHTEL, A. Stroboscopy in laryngeal keratosis
and its cancerigation
Acta oto-laryng.Suppl.183(1963)
117-119
- 60.) PRIEST, R.E. Controversial aspects of the treat-
ment of laryngeal keratosis
Laryngoscope (St.Louis)68(1958)766
- 61.) RÜHL, R.
KOHLER, A. Die morphologischen Veränderungen der
vorbestrahlten Mammacarcinome
Rachnologisches Korreferat
Langenbeck's Archiv f.Klinische
Chirurgie 279,124(1954)105
- 62.) SEIFERTH, L.B. Erfahrungen mit der Behandlung des
Carcinoma in situ im Kehlkopf
Archiv Ohrenheilkunde 182(1963)514
- 63.) SUJOR, J.,
FARAJO, L. Ultrastructure of Laryngeal Precan-
ceroses
Acta Oto-Laryngologica 62(1966)
319-32
- 64.) SPEISER, F. Zur krebsigen Entartung der Pachy-
dermia Larynges
Zeitschrift HNO 30(1932)391

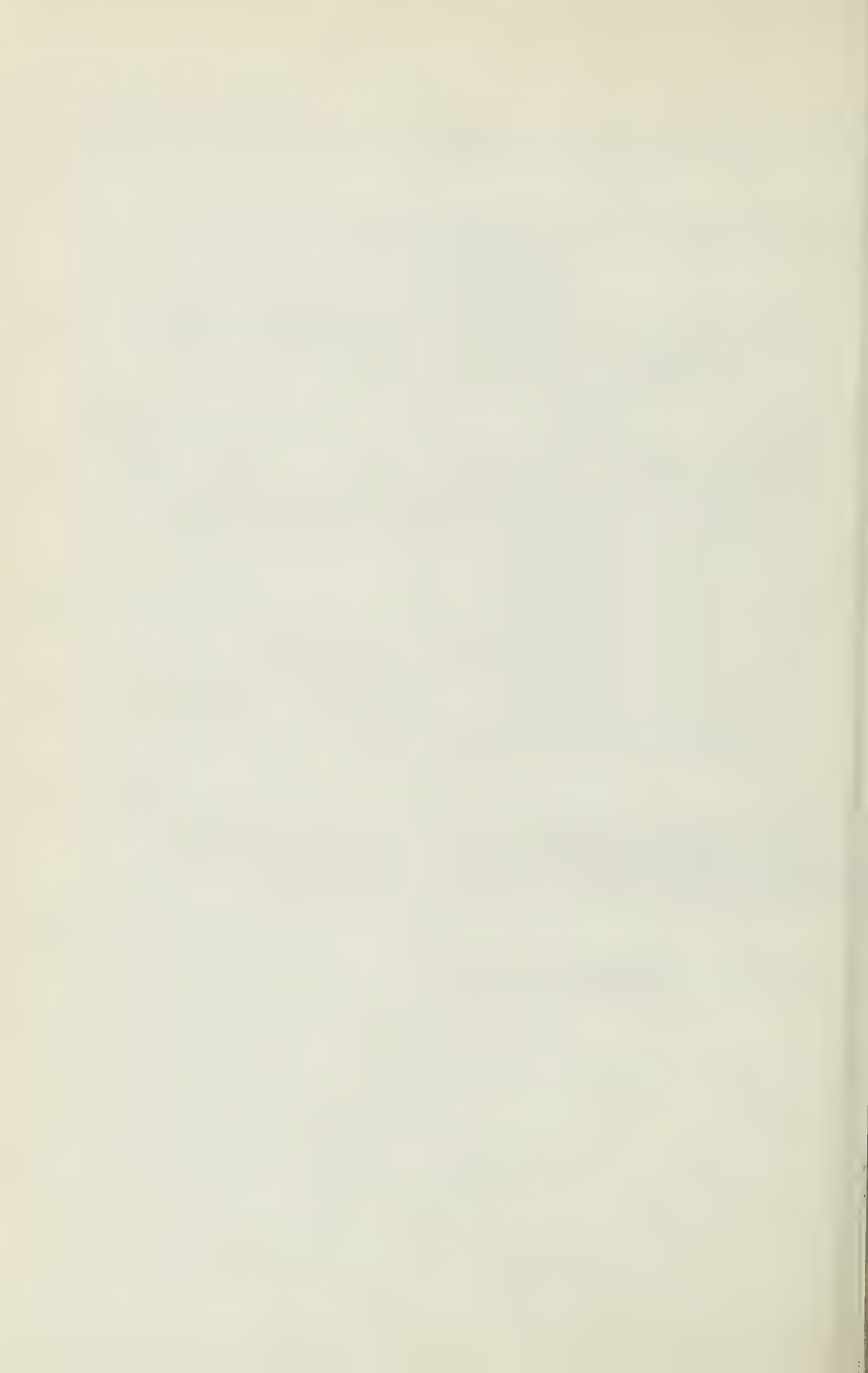
- 65.) SCHWAB, Werner
Keratosiſ of the larynx
Eye, ear, nose a. throat 27(1948)33
- 66.) THIES, W.
Präcancerosen und atypische Epithel-
wucherungen
Fortschr.der prakt.Dermatologie u.
Venerologie
5(1965)314-26
- 67.) VIRCHOW, R.
Über Pachydermia laryngis
Bln.klinische Wochenschrift
24(1887)585
- 68.) VENSI, E.
Limite del normale ed inizio del
patologico nelle modificazioni di
Aipo precanceroso della mucosa
laringea
Annali di Laring,Otol.Rinol.
64,4(1965)418-28
- 69.) WEILAND
Zur Behandlung präcanceröser Kehlkopf-
veränderungen
HNO 2(1951)429
- 70.) WLODYKA, J.
The cancerogenic effect of x-ray on
the larynx
Archiv Otolaryng.76(1962)372-76
- 71.) WEISS, H.
Unterschiedliche Formen der Wuche-
rungsvorgänge am Epithel des Kehlkopfes,
ihre gegenseitige Abgrenzung und
therapeutische Schlußfolgerungen
Zeitschrft.Laryng.Rhinol.40(1961)597
- 72.) ZOLLINGER, H.L.
Radio-Histologie und Radio-Histopathologie
in Hdb.der Allgemeinen Pathologie 10s.127ff.
Büchner-Roulet

Zum Schluß der Arbeit möchte ich allen danken, die die Fertigstellung der Arbeit unterstützt haben.

So gilt mein besonderer Dank Herrn Professor Dr.W. Maßhoff, Direktor des Pathologischen Institutes der Freien Universität, der mir in liebenswürdiger Weise die fertigen Gewebsschnitte und das eingebettete Gewebsmaterial überlassen hat, die die Grundlagen der angestellten Untersuchungen abgegeben haben.

Ferner danke ich Herrn Professor Dr. H. Oeser, Direktor des Strahleninstitutes der Freien Universität, und seinem Oberarzt, Herrn Privat-Dozent Dr. H. Ernst, die die Radiotherapie unserer Patienten durchführten und mich in radiologischen Fragen beraten haben.

Schließlich danke ich Herrn Professor Dr.K.W. Hommerich, Oberarzt der Universitäts-Hals-Nasen-Ohrenklinik, für die Überlassung des Themas sowie seine Unterstützung und seine Ratschläge bei der Abfassung der Arbeit.



L e b e n s l a u f

Am 19. Mai 1936 wurde ich, Barbara Mattheß, als Tochter des Stadtamtmannes Friedrich Mattheß und seiner Ehefrau Johanna, geb. Fischer, in Berlin geboren. Nach Abschluß der Volksschule besuchte ich die Goethe-Schule, 6. OWZ, in Berlin-Lichterfelde, wo ich 1955 mein Abitur ablegte. Im Sommersemester 1955 wurde ich an der Medizinischen Fakultät Berlin immatrikuliert. Ich blieb während des gesamten Studiums in Berlin, bestand im Oktober 1957 die Ärztliche Vorprüfung und im September 1961 das Medizinische Staatsexamen. Die Medizinalassistentenzeit absolvierte ich an verschiedenen Berliner Krankenhäusern und erhielt am 29. Mai 1964 meine Approbation als Arzt.

Seit dem 1. Juli 1964 bin ich an der Hals-Nasen-Ohrenklinik der Freien Universität Berlin tätig und strebe zur Zeit die Facharztanerkennung als Hals-Nasen-Ohren-Ärztin an.

